(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0005195
(43) 공개일자 2009년01월12일

(51) Int. Cl.
C07D 213/79 (2006.01) *C07D 417/04* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/4427* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7028187
(22) 출원일자 2008년11월18일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년11월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/009456
국제출원일자 2007년04월18일
(87) 국제공개번호 WO 2007/123936
국제공개일자 2007년11월01일
(30) 우선권주장
60/793,073 2006년04월19일 미국(US)

(71) 출원인
라보라뚜와르 세로노 에스. 에이.
스위스, 코인신스, 씨에이치-1267, 센터 인더스트리엘
(72) 발명자
구토푸로스, 안드레스
미국, 매사추세츠 02116, 보스톤, 250 뉴뷰어리 스트리트
애스큐, 베니, 씨., 주니어
미국, 매사추세츠 02050, 마쉬필드, 266 애로우헤드 로드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
서만규, 서경민

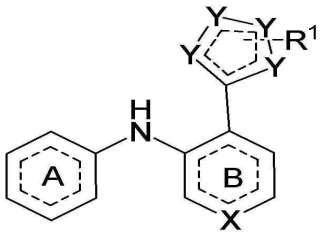
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) MEK 저해제로서 신규한 헤테로아릴-치환된 아릴아미노피리딘 유도체

(57) 요 약

본 발명은 화학식 Ia 의 신규한 헤테로아릴-치환된 아릴아미노피리딘 유도체 MEK 저해제를 제공한다.

<화학식 Ia>



상기 화합물은 암 및 염증과 같은 과증식성 질환의 치료에 유용한 MEK 저해제이다. 또한, 본 발명은 포유류에서 과증식성 질환의 치료 및 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 명시한다.

(72) 발명자

쉔, 시아오링

미국, 매사추세츠 02466, 뉴튼, 아파트먼트 7, 268 그로브 스트리트

카라, 스린바사

미국, 매사추세츠 02359, 펨브로크, 58 포 윈즈 드라이브

유, 헨리

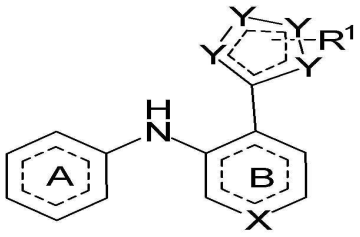
미국, 매사추세츠 02481, 웰레슬리, 173 세다 스트리트

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 Ⅰa 의 화합물, 이의 호변이성질체뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적 활성 유도체:

<화학식 Ⅰa>



여기서,

고리 A 및 B 가 하나 이상 치환가능한 고리 탄소원자에서 할로겐, 트리메틸실릴, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시 또는 페닐로 선택적, 독립적으로 치환되고, 여기서 페닐은 하나 이상 치환가능한 고리 탄소 원자에서 할로겐, 트리메틸실릴, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시로 선택적으로 치환되며;

X 는 N 또는 N→O;

Y 는 NR′ , CR′ , S 또는 O 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 적어도 하나의 Y 는 NR′ 이며;

R^1 은 수소, 트리메틸실릴, C_1-C_6 알킬, OR^6, $C(O)OR^6$, NR^7R^8, SR^6, $NR^7S(O)(O)R'$, $NR^7C(O)R^6$, $NR^7C(O)NR^7R^6$, $NR^7C(O)OR^6$, $NR^7C(O)C(O)OR^6$, C_1-C_4-알킬-NR′ R″ , C_1-C_4-알킬-헤테로시클로알킬 또는 C_1-C_4-알킬-(OR′)n 로부터 선택되고;

R^6, R^7 및 R^8 은 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_4 -알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 -알킬-OR′ , C_1-C_4 -알킬-NR′ R″ , C_1-C_4 -알킬-헤테로시클로알킬, C_1-C_4 -알킬-(OR′)n 또는 C_1-C_4 -알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 및 알킬-헤테로시클로알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 는 이에 부착된 원자와 함께 4 내지 10 원자 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되며;

R′ 및 R″ 는 수소, C_1-C_6-알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 아릴은 치환 또는 비치환되며; 또는

R′ 및 R″ 는 이에 부착된 원자와 함께 4 내지 10 원자 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되며;

n 은 0 내지 2 이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

고리 A 및 B 가 하나이상 치환가능한 고리 탄소 원자에서 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 페닐로 선택적, 독립적으로 치환되고, 여기서 상기 페닐은 하나 이상 치환가능한 고리 탄소 원자에서 할로겐으로 치환되며;

R^1 은 수소, 트리메틸실릴, OR^6, NR^7R^8, $NR^7C(O)R^6$, $NR^7C(O)OR^6$ 또는 C_1-C_4-알킬-(OR′)n 로부터 선택되며;

R^6, R^7 및 R^8 은 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 -알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 -알킬-OR′ , C_1-C_4 -알킬-NR′ R″ , C_1-C_4 -알킬-헤테로시클로알킬 또는 C_1-C_4 -알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되며; 또는

R^7 및 R^8 는 이에 부착된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 가진 6 원자 헤테로시클릭 고리를 형성하며; 그리고

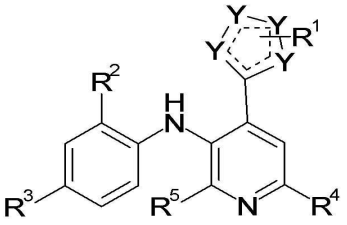
R′ 및 R″ 는 수소 또는 C_1-C_6-알킬 이며; 또는

R′ 및 R″ 는 이에 부착된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자 헤테로시클릭 고리를 형성도록 채택될 수 있는 상기 화학식 Ⅰa 의 화합물.

청구항 3

화학식 Ⅰ의 화합물, 이의 호변이성질체뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적 활성 유도체:

<화학식 Ⅰ>



여기서,

Y 는 NR′ , CR″ 또는 O 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 적어도 하나의 Y 는 NR′ 이며;

R^1 은 수소, C_1-C_6-알킬, OR^6, NR^7R^8, SR^6 or $NR^7S(O)(O)R'$, $NR^7C(O)R^6$, $NR^7C(O)NR^7R^6$ 또는 $NR^7C(O)OR^6$ 로부터 선택되며;

R^2 는 할로겐이며;

R^3 는 Cl, F 또는 I 로부터 선택되어지고;

R^4 및 R^5 는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알콕시는 치환 또는 비치환되며;

R^6, R^7 및 R^8 은 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시크릴은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 는 이에 부착된 원자들과 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고,

R′ 및 R″ 는 수소, C_1-C_6 알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 아릴은 치환 또는 비치환된다.

청구항 4

제3항에 있어서,

R^1 은 OR^6, NR^7R^8 또는 SR^6 로부터 선택되며;

R^2 는 F, Cl, I 또는 Br 으로부터 선택되며;

R^3 는 F, Cl 또는 I 로부터 선택되며;

R^4 및 R^5 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

R^6, R^7 및 R^8 은 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 는 이에 부착된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되며;

R′ 및 R″ 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬인 화학식 I 의 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서,

R^2 는 F 이며;

R^3 는 I 이며;

R^4 및 R^5 는 수소이며;

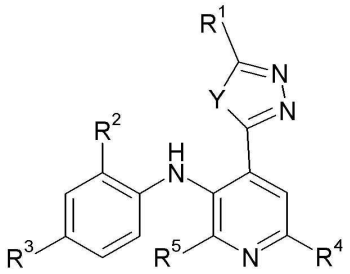
R^6, R^7 및 R^8 은 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 은 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이는 치환 또는 비치환되는 화학식 I 의 화합물.

청구항 6

화학식 II 의 화합물, 이의 호변이성질체뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적 활성 유도체:

<화학식 II>



여기서,

Y 는 NR′ 또는 O 이며;

R^1 은 수소, C_1-C_6 알킬, OR^6, NR^7R^8, SR^6, $NR^7S(O)(O)R'$, $NR^7C(O)R^6$, $NR^7C(O)NR^7R^6$ 또는 $NR^7C(O)OR^6$ 로부터 선택되며;

R^2 는 할로겐이며;

R^3 는 Cl, F 또는 I 로부터 선택되며;

R^4 및 R^5 는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 알콕시는 치환 또는 비치환되며;

R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 는 이와 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이들 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고

R′ 및 R″ 은 수소, C_1-C_6-알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 아릴은 치환 또는 비치환된다.

청구항 7

제6항에 있어서,

R^1 은 OR^6, NR^7R^8 또는 SR^6 로부터 선택되며;

R^2 는 F, Cl, I 또는 Br 으로부터 선택되며;

R^3 는 F, Cl 또는 I 로부터 선택되며;

R^4 및 R^5 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬은 치환 또는 비치환되며;

R^7 및 R^8 는 이와 결합된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자의 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 이는 치환 또는 비치환되며;

R′ 및 R″ 은 수소 또는 C_1-C_6-알킬인 화학식 Ⅱ 의 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서,

R^2 는 F 이며;

R^3 는 I 이며;

R^4 및 R^5 는 수소 이며;

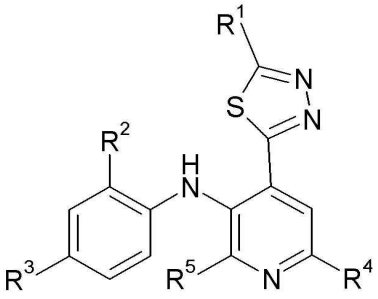
R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 는 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자의 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이는 치환 또는 비치환되는 화학식 Ⅱ 의 화합물.

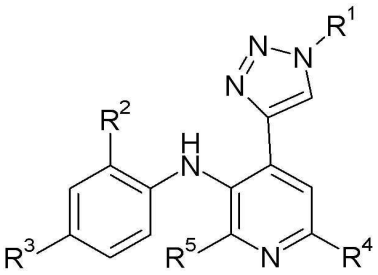
청구항 9

화학식 Ⅱa 또는 화학식 Ⅱb 의 화합물, 이의 호변이성질체뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적 활성 유도체:

<화학식 Ⅱa>



<화학식 Ⅱb>



여기서,

R^1 은 수소, 트리메틸실릴, C_1-C_6 알킬, OR^6, $C(O)OR^6$, NR^7R^8, SR^6, $NR^7S(O)(O)R'$, $NR^7C(O)R^6$, $NR^7C(O)NR^7R^6$, $NR^7C(O)OR^6$, $NR^7C(O)C(O)OR^6$, C_1-C_4-알킬-$NR'R''$, C_1-C_4-알킬-헤테로시클로알킬 또는 C_1-C_4 알킬-$(OR')n$ 으로부터 선택되며;

R^2 는 할로겐, C_1-C_6-알킬 또는 OR^6 로부터 선택되고;

R^3 는 할로겐, 트리메틸실릴, C_1-C_6-알킬 또는 OR^6 이며;

R^4 및 R^5 는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 알콕시는 치환 또는 비치환되며;

R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-$C(O)OR'$, C_1-C_4 알킬-OR' , C_1-C_4 알킬-$NR'R''$, C_1-C_4 알킬-헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-$(OR')n$ 또는 C_1-C_4 알킬-$C(O)NR'R''$ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 및 알킬-헤테로시클로알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 는 이와 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 이들 각각은 치환 또는 비치환되며;

R' 및 R'' 은 수소, C_1-C_6-알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 아릴은 치환 또는 비치환되며; 또는

R' 및 R'' 는 이에 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이들 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고,

n 은 0 내지 2 이다.

청구항 10

제9항에 있어서,

R^1 은 수소, 트리메틸실릴, OR^6, NR^7R^8, $NR^7C(O)R^6$, $NR^7C(O)OR^6$ 또는 C_1-C_4 알킬-(OR′)n 으로부터 선택되며;

R^2 는 F 또는 Cl 로부터 선택되며;

R^3 는 I 이며;

R^4 및 R^5 는 수소이며;

R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ , C_1-C_4 알킬-NR′ R″ , C_1-C_4 알킬-헤테로시클로알킬 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 및 알킬-헤테로시클로알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 는 이와 결합된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이는 치환 또는 비치환되며;

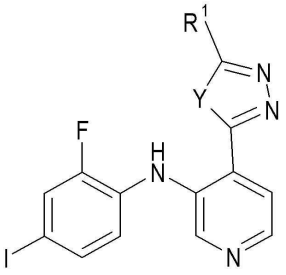
R′ 및 R″ 은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; 또는

R′ 및 R″ 는 이에 결합된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이들 각각은 치환 또는 비치환되는 화학식 Ⅱa 또는 화학식 Ⅱb 의 화합물.

청구항 11

화학식 Ⅲ 의 화합물, 이의 호변이성질체뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적 활성 유도체:

<화학식 Ⅲ>



여기서,

Y 는 O 또는 NR′ 이며;

R^1 은 수소, C_1-C_6-알킬, OR^6, NR^7R^8 또는 SR^6 또는 $NR^7S(O)(O)R'$ 로부터 선택되며;

R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4-알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 은 이와 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고

R′ 및 R″ 은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 아릴은 치환 또는 비치환된다.

청구항 12

제11항에 있어서,

R^1 은 OR^6, NR^7R^8 또는 SR^6 로부터 선택되며;

R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4-알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

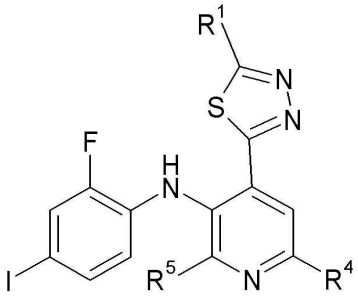
R^7 및 R^8 은 이와 결합된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소원자 및 선택적으로 산소원자를 갖는 6 원자의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이는 치환 또는 비치환되며; 그리고,

R′ 및 R″ 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬인 화학식 Ⅲ 의 화합물.

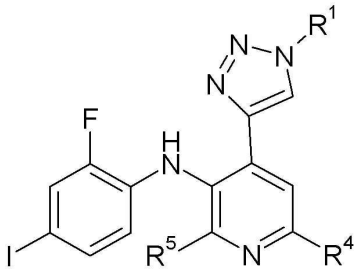
청구항 13

화학식 Ⅲa 또는 화학식 Ⅲb 의 화합물, 이의 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적 활성 유도체:

<화학식 Ⅲa>



<화학식 Ⅲb>



여기서,

R^1 은 수소, 트리메틸실릴, C_1-C_6-알킬, OR^6, C(O)OR^6, NR^7R^8, SR^6, NR^7S(O)(O)R′ , NR^7C(O)R^6, NR^7C(O)NR^7R^6, NR^7C(O)OR^6, NR^7C(O)C(O)OR^6, C_1-C_4-알킬-NR′ R″ , C_1-C_4-알킬-헤테로시클로알킬 또는 C_1-C_4 알킬-(OR′)n 로부터 선택되며;

R^4 및 R^5 는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 알콕시는 치환 또는 비치환되며;

R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ , C_1-C_4-알킬-NR′ R″ , C_1-C_4-알킬-헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-(OR′)n 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 및 알킬-헤테로시클로알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 은 이에 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되며;

R′ 및 R″ 은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 아릴은 치환 또는 비치환되며; 또는

R′ 및 R″ 은 이와 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고,

n 은 0 내지 2 이다.

청구항 14

제13항에 있어서,

R^1 은 수소, 트리메틸실릴, OR^6, NR^7R^8, $NR^7C(O)R^6$, $NR^7C(O)OR^6$ 또는 C_1-C_4 알킬-(OR′)n 로부터 선택되며;

R^4 및 R^5 는 수소이며;

R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ , C_1-C_4-알킬-NR′ R″ , C_1-C_4-알킬-헤테로시클로알킬 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 및 알킬-헤테로시클로알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 은 이에 결합된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고

R′ 및 R″ 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며; 또는

R′ 및 R″ 은 이와 결합된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되는 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb 의 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서,

R^1 은 수소, C_1-C_6-알킬, OR^6, NR^7R^8 또는 SR^6 또는 $NR^7S(O)(O)R'$ 로부터 선택되며;

R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ , C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 은 이에 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고,

R′ 및 R″ 은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 아릴은 치환 또는 비치환되는 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb 의 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서,

R^1 은 OR^6, NR^7R^8 또는 SR^6 로부터 선택되며;

R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 은 이에 결합된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소원자 및 선택적으로 산소원자를 갖는 6 원자의 헤테로시

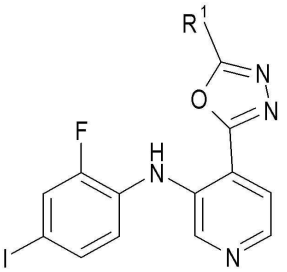
클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고

R′ 및 R″ 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬인 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb 의 화합물.

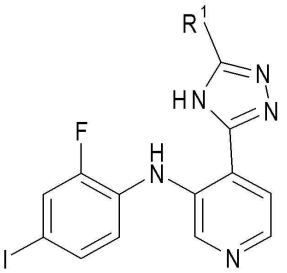
청구항 17

화학식 IVa 또는 IVb 의 화합물, 이의 호변이성질체뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적 활성 유도체:

<화학식 IVa>



<화학식 IVb>



여기서,

R^1 은 수소, C_1-C_6-알킬, OR^6, NR^7R^8 또는 SR^6 또는 $NR^7S(O)(O)R'$ 로부터 독립적으로 선택되며;

R^6, R^7 및 R^8 은 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 은 이와 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이들 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고,

R′ 및 R″ 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 아릴은 치환 또는 비치환된다.

청구항 18

제17항에 있어서,

R^1 은 OR^6, NR^7R^8 또는 SR^6 로부터 독립적으로 선택되며;

R^6, R^7 및 R^8 은 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

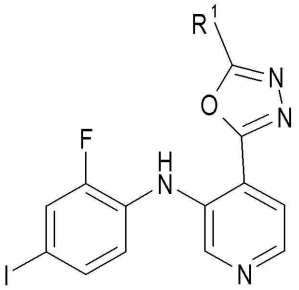
R^7 및 R^8 은 이와 결합된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소원자 및 선택적으로 산소원자를 갖는 6 원자의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이는 치환 또는 비치환되며; 그리고,

R′ 및 R″ 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬인 화학식 IVa 또는 IVb 의 화합물.

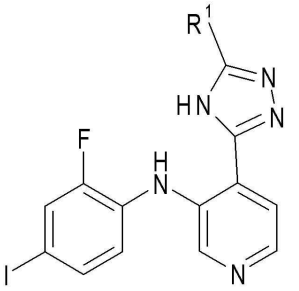
청구항 19

화학식 IVa 또는 IVb 의 화합물, 이의 호변이성질체뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적 활성 유도체:

<화학식 IVa>



<화학식 IVb>



여기서,

R^1 은 수소, 트리메틸실릴, C_1-C_6-알킬, OR^6, $C(O)OR^6$, NR^7R^8, SR^6, $NR^7S(O)(O)R'$, $NR^7C(O)R^6$, $NR^7C(O)NR^7R^6$, $NR^7C(O)OR^6$, $NR^7C(O)C(O)OR^6$, C_1-C_4-알킬-NR′ R″, C_1-C_4-알킬-헤테로시클로알킬 또는 C_1-C_4 알킬-(OR′)n 로부터 독립적으로 선택되며;

R^6, R^7 및 R^8 은 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′, C_1-C_4 알킬-OR′, C_1-C_4-알킬-NR′ R″, C_1-C_4 알킬-헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-(OR′)n 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 및 알킬- 헤테로시클로알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 은 이와 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이들 각각은 치환 또는 비치환되며;

R′ 및 R″ 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬 또는 아릴로부터 선택되고, 상기 알킬 또는 아릴은 치환 또는 비치환되며; 또는

R′ 및 R″ 는 이와 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시크릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고

n 은 0 내지 2 이다.

청구항 20

제19항에 있어서,

R^1 은 수소, 트리메틸실릴, OR^6, NR^7R^8, $NR^7C(O)R^6$, $NR^7C(O)OR^6$ 또는 C_1-C_4 알킬-(OR′)n 로부터 독립적으로 선택되며;

R^6, R^7 및 R^8 은 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ , C_1-C_4-알킬-NR′ R″ , C_1-C_4 알킬-헤테로시클로알킬 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 및 알킬-헤테로시클로알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

R^7 및 R^8 은 이와 결합된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이는 치환 또는 비치환되며; 그리고

R′ 및 R″ 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며; 또는

R′ 및 R″ 는 이와 결합된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되는 화학식 IVa 또는 IVb 의 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서,

상기 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택된 화학식 Ⅰa 의 화합물:

5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-3H-[1,3,4]옥사디아졸-2-온,

[4-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민, 5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-3H-[1,3,4]옥사디아졸-2-티온, 5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-2,4-디히드로-[1,2,4]트리아졸-3-온, (2-플루오로-4-요오도-페닐)-[4-(5-메틸설페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-아민 및 (2-플루오로-4-요오도-페닐)-[4-(5-몰폴린-4-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-아민.

청구항 22

제1항에 따른 화합물의 치료학적 유효량을 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 과증식성 질환에 감염되었거나 감염되기 쉬운 포유류를 치료하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 과증식성 질환이 암 또는 염증으로부터 선택되는, 과증식성 질환에 감염되었거나 감염되기 쉬운 포유류를 치료하는 방법.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서,

상기 과증식성 질환이 포유류에 있어서 MEK 의 과다활성과 관련되었거나 MEK 와 관련된 질환인 과증식성 질환에 감염되었거나 감염되기 쉬운 포유류를 치료하는 방법.

청구항 25

제1항의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 26

제1항에 따른 화합물의 의약으로서의 용도.

청구항 27

과증식성 질환의 치료용 의약의 제조를 위한 제1항에 따른 화합물의 용도.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 과증식성 질환이 암 또는 염증인 제1항에 따른 화합물의 용도.

청구항 29

제27항에 있어서,

상기 과증식성 질환이 포유류에 있어서 MEK 와 관련된 질병뿐만 아니라 MEK 의 과다활성과 관련된 질환인 제1항에 따른 화합물의 용도.

명 세 서

<1> <관련출원>

<2> 본 출원은 2006. 04. 16 출원된 미국 가출원 출원번호 60/793,073 을 기초로 우선권을 주장한다. 상기 출원의 전체적인 기술적 사상은 참조로 여기에 포함된다.

기 술 분 야

<3> 본 발명은 포유류에서 암 및 염증과 같은 과증식성 질환의 치료에 유용한 신규한 헤테로아릴로 치환된 아릴아미노피리딘 유도체 MEK 저해제에 관한 것이다.

<4> 또한, 본 발명에 따른 헤테로아릴로 치환된 아릴아미노피리딘 유도체를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 암 및 염증과 같은 과증식성 질환에 감염되었거나 감염되기 쉬운 포유류의 치료방법에 관한 것이다. 더우기 본 발명은 상기의 MEK 저해제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

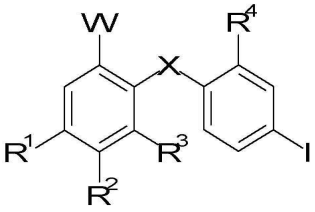
배 경 기 술

<5> Ras/Raf/MEK/ERK 경로는 세포 표면으로부터의 신호를 핵으로 전달하는 주요경로중의 하나이다. G-단백질의 Ras 군은 활성화된 성장 인자 수용체에 의한 신호를 하류세포내 Raf 군의 키나아제(kinase)로 전달하여, 이후 MEK 1 및 MEK 2 세포외 신호 조절 키나아제(Extracellular signal-regulated kinase, ERK1/ERK2)를 차례대로 활성화시킨다. MEK 유전자군은 MEK 1, MEK 2, MEK 3, MEK 4 및 MEK 5 의 다섯개의 유전자들로 구성된다. MEK 의 구조는 아미노말단의 음성 조절 도메인과 카르복시기 말단의 MAP 키나아제-결합 도메인으로 구성되고, 이것은 ERKs 의 결합과 활성화에 필요한 구조이다. MEK 1 은 분자량이 44kDa인 393-아미노산 단백질이다(Crews et al., Science 1992, 258, 478-80).

<6> Ras/Raf/MEK/ERK 상·하류 신호전달계는 다중경로를 포함하나, MEK 는 특이적으로 MAPK(mitogen-activated protein kinase)를 인산화하는 것으로 나타난다. 암에서 MAPK 의 역할(Reddy et al. Cancer Metastasis Rev. 2004, 22, 395-403) 과 많은 종류의 종양에서 MAPK 신호전달계내의 신호전달요소의 기능부전성 활성화로 인해 암 치료 대상으로서 MEK 에 대한 관심 및 MEK 저해제의 개발에 대한 관심이 증대되었다.

<7> 현재 가장 연구가 많이 진행된 MEK 저해제중의 하나는 디아릴아민 유도체 MEK 저해제인 Pfizer′ s PD-0325901 이다. Pfizer′ s PD-0325901는 암의 잠재적인 경구치료제로서 2 단계의 임상실험에 접어든 상태이다. 페닐아미노-2-피리돈 유도체 MEK 저해제인 Array Biopharma′ s ARRAY 142886 은 현재 1 단계의 임상실험상태이다.

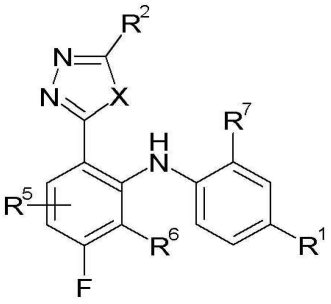
<8> WO 00/42029(Warner-Lambert Company)는 하기 화학식(A)로 표현되는 디아릴아민의 MEK 저해 활성 및 향후 암 및 다른 과증식성 질환에 대한 치료제로서의 가능성을 시사하고 있다.

<9> 

(A)

<10> WO 04/056789(Warner-Lambert Company)는 또한, 염증 및 과증식성 질환에 대한 MEK 저해제로서 하기 화학식 B

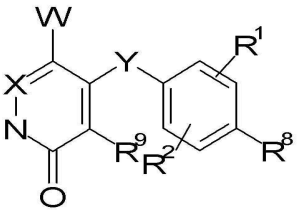
와 같은 옥사디아졸(oxadiazole) 및 씨아디아졸-페닐아민 유도체(thiadiaziole-phenylamine derivatives)를 보고하고 있다.



(B)

<11>

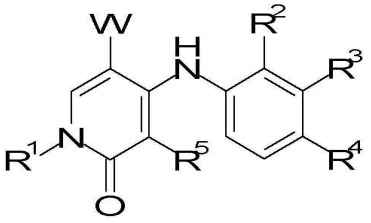
<12> WO 05/051301(Array Biopharma Inc.)는 MEK 저해제이며, 과증식성 질환의 잠재적 치료에 유용한 하기 화학식 C의 헤테로시클릭 화합물을 시사하고 있다.



(C)

<13>

<14> WO 05/000818(Warner-Lambert Company)는 과증식성 질환의 치료에 사용될 수 있는 MEK 저해제로서 하기 화학식 D 의 페닐아미노-2-피리돈 유도체를 언급하고 있다.



(D)

<15>

발명의 상세한 설명

<16> 발명의 요약

<17> 본 발명은 화학식 Ⅰa 에 따른 MEK 저해제를 제공한다.

<18> 상기 화합물은 암 및 염증과 같은 과증식성 질환의 치료에 유용하다.

<19> 본 발명의 다른 목적은 특히 포유류에서 MEK의 기능 또는 활성을 조절 특히,저해할 수 있는(down-regulation) 화학식 Ⅰa 에 따른 MEK 저해제를 제공하는 것이다.

<20> 본 발명의 다른 목적은 화학식 Ⅰa 에 따른 MEK 저해제를 치료학적 유효량으로 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 과증식성 질환에 감염되었거나 감염되기 쉬운 포유류의 치료방법을 제공하는 것이다. 상기 과증식성 질환은 암 및 염증을 포함한다.

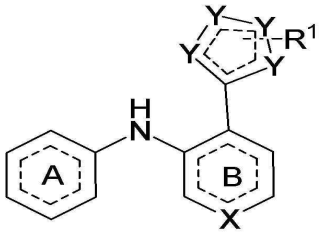
<21> 본 발명의 다른 목적은 의약 용도로서 화학식 Ⅰa 에 따른 MEK 저해제를 제공하는 것이다.

<22> 본 발명의 다른 목적은 과증식성 질환의 치료를 위한 약제의 제조를 위해 화학식 Ⅰa 에 따른 MEK 저해제를 제공하는 것이다.

<23> 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 Ⅰa 에 따른 MEK 저해제 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 제제를 제공하는 것이다.

<24> 본 발명의 마지막 다른 목적은 화학식 Ⅰa 에 따른 화합물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

<25> 본 발명의 MEK 저해제는 하기와 같은 일반식을 갖는다:



<26>

<27> 여기서, 고리 A 및 B, X, Y 및 R^1 은 상세한 설명에서 정의된다.

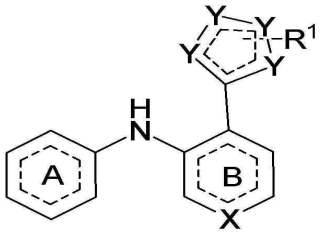
<28> 본 발명의 상세한 설명

<29> 상기에서 언급한대로 본 발명의 일 목적은 과증식성 질환의 치료에 유용한 화학식 Ⅰa 에 따른 새로운 화합물을 제공하는 것이다. 특히, 과증식성 질환은 포유류에서 암 및 염증과 같은 MEK 와 관계된 질환뿐 아니라, MEK 의 과잉 활성과 관련되어 있다.

<30> 결과적으로, 첫 번째 목적으로 본 발명은 암 및 염증과 같은 과증식성 질환의 치료에 유용한 새로운 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적 활성 유도체를 제공한다.

<31> 상기 화합물, 이의 호변이성질체뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용가능함 염 및 이의 약학적 활성 유도체는 화학식 Ⅰa 에 의해 정의된다:

<32> <화학식 Ⅰa >



<33>

<34> 여기서,

<35> 고리 A 및 B 는 하나 이상 치환가능한 고리 탄소 원자에서 할로겐, 트리메틸실릴기, 시아노기, C_1-C_6 알킬기, C_1-C_6 할로알킬기, C_2-C_6 알케닐기, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시 또는 페닐로 선택적, 독립적으로 치환되고, 여기서 페닐은 하나 이상 치환가능한 고리 탄소 원자에서 할로겐, 트리메틸실릴, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 할로알콕시로 선택적으로 치환되며;

<36> X 는 N 또는 N→O 이며;

<37> Y 는 NR′ , CR′ , S 또는 O 로부터 독립적으로 선택되고, 적어도 하나의 Y 는 NR′ 이며;

<38> R^1 은 수소, 트리메틸실릴, C_1-C_6 알킬, OR^6, $C(O)OR^6$, NR^7R^8, SR^6, $NR^7S(O)(O)R'$, $NR^7C(O)R^6$, $NR^7C(O)NR^7R^6$, $NR^7C(O)OR^6$, $NR^7C(O)C(O)OR^6$, C_1-C_4-알킬-NR′ R″ , C_1-C_4-알킬-헤테로시클로알킬 또는 C_1-C_4-알킬-(OR′)n 로부터 선택되며;

<39> R^6, R^7 및 R^8 은 수소, C_1-C_{10} 알킬기, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_4 -알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 -알킬-OR′ , C_1-C_4 -알킬-NR′ R″ , C_1-C_4 -알킬-헤테로시클로알킬기, C_1-C_4 -알킬-(OR′)n 또는 C_1-C_4 -알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬기, 시클로알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기, 헤테로시클로알킬기 및 알킬-헤테로시클로알킬기는 치환 또는 비치환되며; 또는

<40> R^7 및 R^8 은 이와 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 각각은 치

환 또는 비치환되며;

<41> R′ , R″ 는 수소, C_1-C_6-알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 아릴은 치환 또는 비치환되며; 또는

<42> R′ , R″ 는 이와 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고,

<43> n 은 0 내지 2 이다.

<44> 바람직한 실시예로서 상기 변수들은 하기와 같은 의미를 갖는다:

<45> R^1 은 OR^6, NR^7R^8, $NR^7C(O)R^6$ 또는 SR^6 로부터 선택되며;

<46> 고리 A 및 B 는 하나 이상 치환가능한 고리 탄소 원자에서 F, Cl, I, Br 또는 페닐, 바람직하게는 F 또는 I 로 선택적, 독립적으로 치환되고;

<47> R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 -알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 -알킬-OR′ , C_1-C_4 -알킬-(OR′)n, C_1-C_4-알킬-NR′ R″ , C_1-C_4 -알킬-C(O)NR′ R″ 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

<48> R^7 및 R^8 은 이에 부착된 원자와 함께, 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이는 치환 또는 비치환되며; 바람직하게는 상기 고리는 몰포리닐(morpholinyl), 피페리디닐(piperidinyl) 또는 피페라지닐(piperazinyl) 이며;

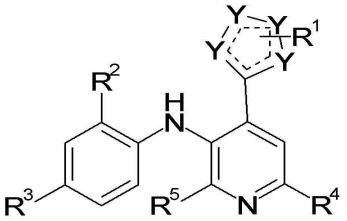
<49> R′ 및 R″ 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; 또는

<50> R′ 및 R″ 는 이와 결합된 원자와 함께, 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자의 헤테로시클릭 고리를 형성도록 채택될 수 있으며, 이는 치환 또는 비치환된다.

<51> 상기에서 기재한 바와 같이, R^1, R^6, R^7, R^8, R′ 및 R″ 는 각각 선택적으로 치환될 수 있다. 치환되는 경우, 독립적으로 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 3, 더욱 바람직하게는 1 내지 2 그룹으로 치환될 수 있으며, 할로겐(halogen), 시아노(cyano), 니트로(nitro), CF_3, CHF_2, CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, SCF_3, $SCHF_2$, SCH_2F, 아지도(azido), 아미노(amino), 아미노설포닐(aminosulfonyl), 설포닐아민(sulfonylamine), 설페닐(sulfanyl), 설포닐(sulfonyl), 설피닐(sulfinyl), 설포닐옥시(sulfonyloxy), 아실(acyl), 아실옥시(acyloxy), 카르복시(carboxy), 알콕시(alkoxy) 또는 히드록실(hydroxyl), 바람직하게는 할로겐(halogen), 시아노(cyano), 니트로(nitro), 알콕시(alkoxy), 히드록실(hydroxyl), CF_3, CHF_2, CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, SCF_3, $SCHF_2$, SCH_2F 또는 아지도(azido), 더욱 바람직하게는 할로겐(halogen), 시아노(cyano), 니트로(nitro), CF_3, CHF_2, CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, SCF_3, $SCHF_2$, SCH_2F, OH, 메톡시(methoxy), NH_2 또는 N(메틸)$_2$ 로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

<52> 본 발명의 일 실시예에 의하면, 본 발명은 화학식 I 의 화합물, 이의 호변이성질체(tautomers)뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적 활성을 유도체를 제공한다:

<53> <화학식 I>

<54> 

<55> 여기서,

<56> 각각의 Y 는 NR′ , CR″ , 또는 O 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 적어도 하나의 Y 는 NR′ 이며;

<57> R^1 는 수소, C_1-C_6-알킬, OR^6, NR^7R^8, SR^6 or $NR^7S(O)(O)R'$, $NR^7C(O)R^6$, $NR^7C(O)NR^7R^6$ 또는 $NR^7C(O)OR^6$ 로부터 선택되며;

<58> R^2 는 할로겐이고;

<59> R^3 는 Cl, F 또는 I 로부터 선택되며;

<60> R^4 및 R^5 는 수소, 할로겐(halogen), C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알콕시는 치환 또는 비치환되며;

<61> R^6, R^7 및 R^8 은 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시크릴은 치환 또는 비치환되며; 또는

<62> R^7 및 R^8 는 이와 결합된 원자과 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이들 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고

<63> R′ 및 R″ 는 수소, C_1-C_6 알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 아릴은 치환 또는 비치환된다.

<64> 바람직한 실시예에서, 상기 변수는 하기의 의미를 갖는다:

<65> R^1 은 OR^6, NR^7R^8 또는 SR^6 로부터 선택되며;

<66> R^2 는 F, Cl, I 또는 Br 으로부터 선택되며; 바람직하게 R^2 는 F 이며;

<67> R^3 는 F, Cl, I 또는 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며, 바람직하게 R^3 는 I 이며;

<68> R^4 및 R^5 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 R^4 및 R^5 는 수소이며;

<69> R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ , 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 이고, 여기서 상기 알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

<70> R^7 및 R^8 는 이와 결합된 원자와 함께, 1 또는 2 의 질소원자 및 선택적으로 산소원자를 포함하는 6 원자의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이는 치환 또는 비치환되며; 바람직하게는 상기 시클릭 고리는 몰포리닐(morpholinyl), 피페리디닐(piperidinyl) 또는 피페라지닐(piperazinyl) 이며;

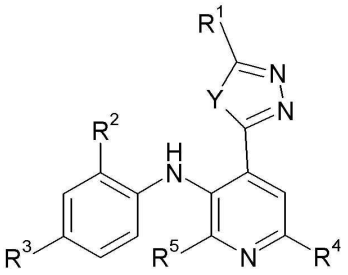
<71> R′ 및 R″ 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬기이다.

<72> 상기에 기재한 바와 같이, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R′ 및 R″ 각각은 선택적으로 치환될 수 있다. 치환되는 경우에 독립적으로 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 3, 더욱 바람직하게는 1 내지 2 의 그룹으로 치환될 수 있으며, 할로겐(halogen), 시아노(cyano), 니트로(nitro), CF_3, CHF_2, CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, SCF_3, $SCHF_2$, SCH_2F, 아지도(azido), 아미노(amino), 아미노설포닐(aminosulfonyl), 설포닐아민(sulfonylamine), 설페닐(sulfanyl), 설포닐(sulfonyl), 설피닐(sulfinyl), 설포닐옥시(sulfonyloxy), 아실(acyl), 아실옥시(acyloxy), 카르복시(carboxy), 알콕시(alkoxy) 또는 히드록실(hydroxyl), 바람직하게는 할로겐(halogen), 시아노(cyano), 니트로(nitro), 알콕시(alkoxy), 히드록실(hydroxyl), CF_3, CHF_2, CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, SCF_3, $SCHF_2$, SCH_2F 또는 아지도(azido), 더욱 바람직하게는 할로겐(halogen), 시아노(cyano), 니트로(nitro), CF_3, CHF_2, CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, SCF_3, $SCHF_2$, SCH_2F, OH, 메톡시, NH_2 또는 N(메틸)$_2$ 로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

<73> 본 발명의 일 실시예에 의하면, 본 발명은 하기 화학식 Ⅱ 의 화합물, 또는 선택적으로 화학식 Ⅱa 또는 Ⅱb 의 화합물, 이의 호변이성질체뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적 활성 유도체를

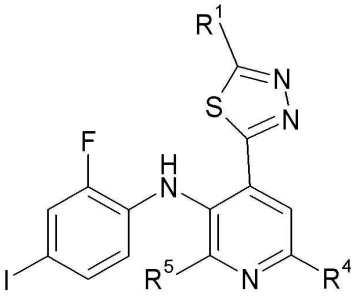
제공한다:

<74> <화학식 Ⅱ>



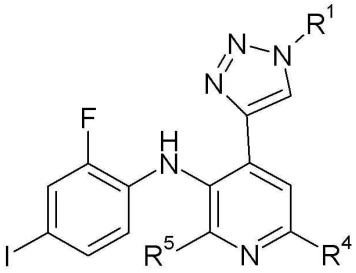
<75>

<76> <화학식 Ⅱa>



<77>

<78> <화학식 Ⅱb>



<79>

<80> 화학식 Ⅱ, 화학식 Ⅱa 및 화학식 Ⅱb 에서 변수는 하기와 같이 정의된다:

<81> 화학식 Ⅱ 에서 Y 는 NR′ 또는 O 이며;

<82> R^1 은 수소, 트리메틸실릴, C_1-C_6 알킬, OR^6, $C(O)OR^6$, NR^7R^8, SR^6, $NR^7S(O)(O)R'$, $NR^7C(O)R^6$, $NR^7C(O)NR^7R^6$, $NR^7C(O)OR^6$, $NR^7C(O)C(O)OR^6$, C_1-C_4-알킬-NR′ R″ , C_1-C_4-알킬-헤테로시클로알킬 또는 C_1-C_4 알킬-(OR′)n 으로부터 선택되며;

<83> R^2 는 할로겐, C_1-C_6-알킬 또는 OR^6 로부터 선택되며;

<84> R^3 는 할로겐, 트리메틸실릴, C_1-C_6-알킬 또는 OR^6 로부터 선택되며;

<85> R^4 및 R^5 는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 알콕시는 치환 또는 비치환되며;

<86> R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ , C_1-C_4 알킬-NR′ R″ , C_1-C_4 알킬-헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-(OR′)n 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 및 알킬-헤테로시클로알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

<87> R^7 및 R^8 는 이와 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이들 각각은 치환 또는 비치환되며;

<88> R′ 및 R″ 은 수소, C_1-C_6-알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 또는 아릴은 치환 또는 비치환되며; 또는

<89> R′ 및 R″ 는 이에 부착된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이들 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고

<90> n 은 0 내지 2 이다.

<91> 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면, 화학식 Ⅱa 또는 Ⅱb 에서 변수는 하기의 의미를 갖는다:

<92> R^1 은 OR^6, NR^7R^8 또는 SR^6 로부터 선택되며;

<93> R^2 는 F, Cl, I 또는 Br 으로부터 선택되고, 바람직하게는 F 이며;

<94> R^3 는 F, Cl 또는 I 이고, 바람직하게는 I 이며;

<95> R^4 및 R^5 는 수소, C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 수소이며;

<96> R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

<97> R^7 및 R^8 은 이들과 결합된 원자와 함께, 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 포함하는 6 원자 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이는 치환 또는 비치환되며; 바람직하게는 상기 시클릭 고리는 몰포리닐(morpholinyl), 피페리디닐(piperidinyl) 또는 피페라지닐(piperazinyl) 이며;

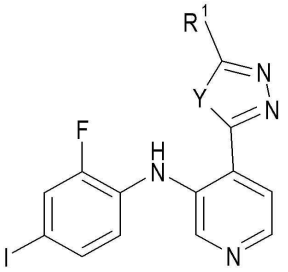
<98> R′ 및 R″ 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; 또는

<99> R′ 및 R″ 는 이들과 결합된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 포함하는 6 원자 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 상기 고리는 치환 또는 비치환된다.

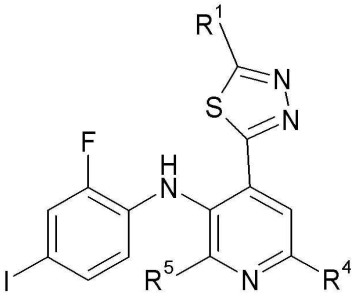
<100> 상기에 기재한 바와 같이, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R′ 및 R″ 각각은 선택적으로 치환된다. 치환되는 경우, 독립적으로 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 3, 더욱 바람직하게는 1 내지 2 의 그룹으로 치환될 수 있으며, 할로겐(halogen), 시아노(cyano), 니트로(nitro), CF_3, CHF_2, CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, SCF_3, $SCHF_2$, SCH_2F, 아지도(azido), 아미노(amino), 아미노설포닐(aminosulfonyl), 설포닐아민(sulfonylamine), 설페닐(sulfanyl), 설포닐(sulfonyl), 설피닐(sulfinyl), 설포닐옥시(sulfonyloxy), 아실(acyl), 아실옥시(acyloxy), 카르복시(carboxy), 알콕시(alkoxy) 또는 히드록실(hydroxyl), 바람직하게는 할로겐(halogen), 시아노(cyano), 니트로(nitro), 알콕시(alkoxy), 히드록실(hydroxyl), CF_3, CHF_2, CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, SCF_3, $SCHF_2$, SCH_2F 또는 아지도(azido), 더욱 바람직하게는 할로겐(halogen), 시아노(cyano), 니트로(nitro), CF_3, CHF_2, CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, SCF_3, $SCHF_2$, SCH_2F, OH, 메톡시, NH_2 또는 N(메틸)$_2$ 로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

<101> 본 발명의 다른 실시예에 의하면, 본 발명은 화학식 Ⅲ 의 화합물, 선택적으로 화학식 Ⅲa 또는 Ⅲb 의 화합물, 이의 호변이성질체뿐만 아니라, 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적 활성 유도체를 제공한다:

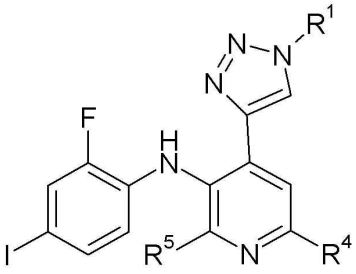
<102> <화학식 Ⅲ>

<103> 

<104> <화학식 Ⅲa>

<105> 

<106> <화학식 Ⅲb>

<107> 

<108> 화학식 Ⅲ, 화학식 Ⅲa 및 화학식 Ⅲb 에서 변수는 하기와 같이 정의된다:

<109> 화학식 Ⅲ 에서, Y 는 O 또는 NR′ 이고;

<110> R^1 은 수소, 트리메틸실릴, C_1-C_6-알킬, OR^6, $C(O)OR^6$, NR^7R^8, SR^6, $NR^7S(O)(O)R'$, $NR^7C(O)R^6$, $NR^7C(O)NR^7R^6$, $NR^7C(O)OR^6$, $NR^7C(O)C(O)OR^6$, C_1-C_4-알킬-NR′ R″, C_1-C_4-알킬-헤테로시클로알킬 또는 C_1-C_4 알킬-(OR′)n 로부터 선택되며;

<111> R^4 및 R^5 는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 알콕시는 치환 또는 비치환되며;

<112> R^6, R^7 및 R^8 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′, C_1-C_4 알킬-OR′, C_1-C_4-알킬-NR′ R″, C_1-C_4-알킬-헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-(OR′)n 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 및 알킬-헤테로시클로알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

<113> R^7 및 R^8 은 이와 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성도록 채택될 수 있고, 이들 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고

<114> R′ 및 R″ 은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 아릴은 치환 또는 비치환되며; 또는

<115> R′ 및 R″ 은 이와 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고

<116> n 은 0 내지 2 이다.

<117> 바람직한 실시예에 의하면, 화학식 IIIa 및 IIIb 에서 변수들은 하기의 의미를 갖는다:

<118> R^1 은 OR^6, NR^7R^8 또는 SR^6 로부터 선택되고;

<119> R^6, R^7 및 R^8 은 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

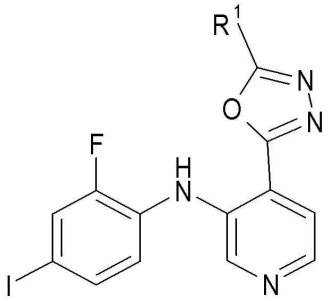
<120> R^7 및 R^8 은 이들과 결합된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 포함하는 6 원자 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이는 치환 또는 비치환되며; 바람직하게는 상기 상기 고리는 몰포리닐(morpholinyl), 피페리디닐(piperidinyl) 또는 피페라지닐(piperazinyl) 이며;

<121> R′ 및 R″ 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다.

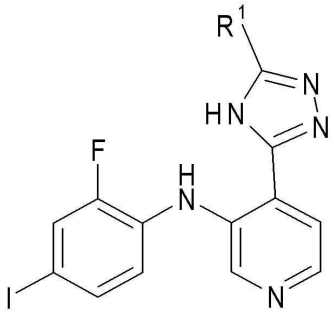
<122> 상기 R^6, R^7, R^8, R′ 및 R″ 은 선택적으로 치환된다. 치환되는 경우에, 상기에 기재한 바와 같이 독립적으로 치환된다.

<123> 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면, 본 발명은 화학식 IVa 또는 IVb 의 화합물, 이의 호변이성질체뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적 활성 유도체를 제공한다;

<124> <화학식 IVa>

<125>


<126> <화학식 IVb>

<127>


<128> 여기서,

<129> R^1 은 수소, 트리메틸실릴, C_1-C_6-알킬, OR^6, $C(O)OR^6$, NR^7R^8, SR^6, $NR^7S(O)(O)R'$, $NR^7C(O)R^6$, $NR^7C(O)NR^7R^6$, $NR^7C(O)OR^6$, $NR^7C(O)C(O)OR^6$, C_1-C_4-알킬-NR′ R″ , C_1-C_4-알킬-헤테로시클로알킬 또는 C_1-C_4 알킬-(OR′)n 로부터 선택되며;

<130> R^6, R^7 및 R^8 은 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ , C_1-C_4-알킬-NR′ R″ , C_1-C_4 알킬-헤테로시클로알킬, C_1-C_4 알킬-(OR′)n 또는 C_1-C_4 알

킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 및 알킬- 헤테로시클로알킬은 치환 또는 비치환되며; 또는

<131> R^7 및 R^8 은 이와 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴, 헤테로시클릭 고리를 형성하도로 채택 될 수 있고, 이들 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고

<132> R′ 및 R″ 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 아릴은 치환 또는 비치환되며; 또는

<133> R′ 및 R″ 는 이와 결합된 원자와 함께 4 내지 10 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로시크릭 고리를 형성하도록 채택 될 수 있고, 각각은 치환 또는 비치환되며; 그리고

<134> n 은 0 내지 2 이다.

<135> 바람직한 실시예에 의하면, 화학식 IVa 및 IVb 에서 변수는 하기와 같은 의미를 갖는다:

<136> R^1 은 OR^6, NR^7R^8 또는 SR^6 로부터 선택되며;

<137> R^6, R^7 및 R^8 은 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_4 알킬-C(O)OR′ , C_1-C_4 알킬-OR′ 또는 C_1-C_4 알킬-C(O)NR′ R″ 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬은 치환 또는 비치환되며;

<138> R^7 및 R^8 은 이와 결합된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이는 치환 또는 비치환되며; 바람직하게는 상기 시클릭 고리는 몰포리닐(morpholinyl), 피페리디닐(piperidinyl) 또는 피페라지닐(piperazinyl)이며;

<139> R′ 및 R″ 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; 또는

<140> R′ 및 R″ 는 이와 결합된 원자와 함께 1 또는 2 의 질소 원자 및 선택적으로 산소 원자를 갖는 6 원자 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 채택될 수 있고, 이는 치환 또는 비치환된다.

<141> 상기 R^6, R^7, R^8, R′ 및 R″ 은 선택적으로 치환된다. 치환되는 경우에 상기에서 기재한 바와 같이 독립적으로 치환된다.

<142> 상기 화학식 I 에 따른 화합물은 특히 하기와 같은 군으로 이루어진 물질로부터 선택된 것을 포함한다:

<143> 5-[3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-3H-[1,3,4]옥사디아졸-2-온), [4-(5-아미노-[1,3,4]옥시디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오르-4-요오도-페닐)-아민, 5-[3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-3H-[1,3,4]옥사디아졸-2-티온), 5-[3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-2,4-디히드로-[1,2,4]트리아졸-3-온), (2-플루오르-4-요오도-페닐)-[4-(5-메틸설페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-아민, (2-플루오르-4-요오도-페닐)-[4-(5-몰포린-4-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-아민.

<144> 본 발명에서 사용되는 용어는 독립적으로 하기와 같은 의미를 갖는다:

<145> 방향족 그룹에서 '치환가능한 고리 탄소 원자' 는 수소원자와 결합되어 있는 고리 탄소를 의미한다. 상기 수소는 선택적으로 적당한 치환기로 치환될 수 있다. 따라서, '치환가능한 고리 탄소 원자' 는 두개의 방향족 고리가 융합되어 있을때 공유되는 탄소원자는 포함하지 않는다. 또한, '치환가능한 고리 원자' 에는 수소원자가 아닌 다른 모이어티와 이미 결합되어 있는 구조를 갖는 고리 탄소 원자는 포함되지 않는다. 그러므로, 본 발명에서 사용되는 의미로는 화학식 II 구조에서 R^2 에 결합된 탄소 원자는 '치환가능한 고리 원자' 에 해당되지 않는다.

<146> 'C_1-C_{10} 알킬' 은 1 내지 10 의 탄소원자를 갖는 1 가의 알킬 그룹을 의미한다. 이의 구체적인 예로는 메틸(methyl), 에틸(ethyl), n-프로필(n-propyl), 이소프로필(isopropyl), n-부틸(n-butyl), 이소부틸(isobutyl), t-부틸(*tert*-butyl) 및 n-헥실(n-hexyl)등이 있다.

<147> 이와 유사하게, 'C_1-C_{12} 알킬' 은 1 내지 12 의 탄소원자를 갖는 1 가의 알킬 그룹을 의미한다. 이의 예로는 C_1-C_6 알킬그룹과 헵틸(heptyl), 옥틸(octyl), 노닐(nonyl), 데카노일(decanonyl), 운데카노일(undecanoyl) 및 도데카노일(dodecanoyl)등이 있다. 'C_1-C_{10} 알킬' 은 1 내지 10 의 탄소원자를 갖는 1 가의 알킬그룹을 의미하고,

'C_1-C_8 알킬' 은 1 내지 8 의 탄소원자를 갖는 1 가의 알킬그룹을 의미하며, 'C_1-C_5 알킬' 은 1 내지 5 의 탄소원자를 갖는 1 가의 알킬그룹을 의미한다.

<148> '헤테로알킬' 은 C_1-C_{12} 알킬, 바람직하게는 C_1-C_5 알킬에서, 적어도 하나의 탄소원자가 O, N 또는 S 로부터 선택된 헤테로원자로 치환된 것을 의미하며, 예를 들어 2-메톡시 에틸을 포함한다.

<149> '아릴' 은 단일 고리(예:페닐) 또는 다중 축합 고리(예: 나프틸)를 갖는 탄소수 6 내지 14 의 불포화 방향족 카르복실 그룹을 의미한다. 아릴에는 페닐, 나프틸, 페난트레닐(phenantrenyl)등이 포함된다.

<150> 'C_1-C_5 알킬 아릴' 은 메틸페닐, 에틸페닐등의 C_1-C_5 알킬 치환기를 갖는 아릴 그룹을 의미한다.

<151> '아릴 C_1-C_5 알킬' 은 벤질등과 같은 아릴 치환체를 갖는 C_1-C_5 알킬 그룹을 의미한다.

<152> '헤테로아릴' 은 단일 고리, 이중고리 또는 삼중고리가 융합된 헤테로방향족 그룹을 의미한다. 헤테로방향족 그룹의 구체적인 예로는, 선택적으로 치환된 피리딜(pyridyl), 피롤릴(pyrrolyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 푸릴(furyl), 씨에닐(thienyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 이소옥사졸릴(isoxazolyl), 씨아졸릴(thiazolyl), 이소씨아졸릴(isothiazolyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 1,2,3-트리아졸릴(1,2,3-triazolyl), 1,2,4-트리아졸릴(1,2,4-triazolyl), 1,2,3-옥사디아졸릴(1,2,3-oxadiazolyl), 1,2,4-옥사디아졸릴(1,2,4-oxadiazolyl), 1,2,5-옥사디아졸릴(1,2,5-oxadiazolyl), 1,3,4-옥사디아졸릴(1,3,4-oxadiazolyl), 1,3,4-트리아지닐(1,3,4-triazinyl), 1,2,3-트리아지닐(1,2,3-triazinyl), 벤조푸릴(benzofuryl), 디하이드로벤조푸릴([2,3-dihydro]benzofuryl), 이소벤조퓨릴(isobenzofuryl), 벤조씨에닐(benzothienyl), 벤조트리아졸릴(benzotriazolyl), 이소벤조씨에닐(isobenzothienyl), 인돌릴(indolyl), 이소인돌릴(isoindolyl), 3H-인돌릴(3H-indolyl), 벤즈이미다졸릴(benzimidazolyl), 이미다조[1,2-a]피리딜(imidazo[1,2-a]pyridyl), 벤조씨아졸릴(benzothiazolyl), 벤조옥사졸릴(benzoxa-zolyl), 퀴놀리지닐(quinolizinyl), 퀴날졸리닐(quinazolinyl), 프탈라지닐(pthalazinyl), 퀴녹살리닐(quinoxalinyl), 신놀리닐(cinnolinyl), 나프티리디닐(napthyridinyl), 피리도[3,4-b]피리딜(pyrido[3,4-b]pyridyl), 피리도[3,2-b]피리딜(pyrido[3,2-b]pyridyl), 피리도[4,3-b]피리딜(pyrido[4,3-b]pyridyl), 퀴놀릴(quinolyl), 이소퀴놀릴(isoquinolyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀릴(1,2,3,4-tetrahydroquinolyl), 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl), 푸리닐(purinyl), 프테리디닐(pteridinyl), 카르바졸릴(carbazolyl), 크산테닐(xanthenyl) 또는 벤조퀴놀릴(benzoquinolyl)등이 있다.

<153> 'C_2-C_6 알케닐' 은 바람직하게는 적어도 1 또는 2 의 알케닐 불포화 자리를 갖는 탄소원자가 2 내지 6 인 알케닐 그룹을 의미한다. C_2-C_6 알케닐 그룹의 바람직한 예로는 에테닐(-CH=CH_2), n-2-프로페닐(알릴, -CH_2CH=CH_2)등이 있다.

<154> 'C_2-C_6 알키닐' 은 바람직하게는 적어도 1 내지 2 의 알키닐 불포화 자리를 갖는 탄소원자가 2 내지 6 인 알키닐 그룹을 의미한다. 바람직한 예로는 에티닐(-C≡CH), 프로파길(-CH_2C≡CH, propargyl)등이 있다.

<155> 'C_3-C_8 시클로알킬' 은 단일고리(예: 시클로헥실) 또는 다중축합고리(예:노르보닐)를 갖는 탄소원자가 3 내지 8 인 포화 카르보시클릭 그룹을 의미한다. 상기 C_3-C_8 시클로알킬의 구체적인 예로는 시클로펜틸, 시클로헥실, 노르보닐등이 있다.

<156> '헤테로시클로알킬' 은 상기 정의에 따른 C_3-C_8 시클로알킬에서, 1 내지 3 의 탄소원자가 O, S 또는 NR 로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로원자로 치환된 것을 의미한다. 상기에서 R 은 수소 또는 메틸기이다. 상기 헤테로시클로알킬의 구체적인 예로는 피롤리딘(pyrrolidine), 피페리딘(piperidine), 피페라진(piperazine), 몰포린(morpholine), 테트라하이드로푸란(tetrahydrofurane)등이 있다.

<157> '아실' 은 -C(O)R 그룹을 의미한다. 여기에서 R 은 C_1-C_{12} 알킬이고, 바람직하게는, C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_8 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6-알킬, C_3-C_8-시클로알킬 C_1-C_6-알킬 또는 헤테로시클로알킬 C_1-C_6-알킬이다.

<158> '아실옥시' 는 -OC(O)R 그룹을 의미한다. 여기서 R 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, 아릴 C_2-C_6 알케닐,

헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐, 아릴 C_2-C_6 알키닐, 헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 C_1-C_6 알킬, 헤테로시클로알킬 C_1-C_6 알킬이 될 수 있다.

<159> '알콕시'는 -O-R 그룹을 의미한다. 여기에서, R 은 C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬이 될 수 있다. 상기 알콕시 그룹의 바람직한 예로는 메톡시, 에톡시 및 페녹시등이 있다.

<160> '아미노카르보닐'은 -C(O)NRR′ 그룹을 의미한다. 여기에서, R, R′ 각각은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬을 포함하며, 예를 들어 N-페닐 포름아마이드를 포함한다.

<161> '아실아미노'는 -NRC(O)R′ 그룹을 의미한다. 여기에서, R, R′ 각각은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, 아릴 C_2-C_6 알케닐, 헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐, 아릴 C_2-C_6 알키닐, 헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 C_1-C_6 알킬 및 헤테로시클로알킬 C_1-C_6 알킬등이 될 수 있다.

<162> '아미노'는 -NRR′ 그룹을 의미한다. 여기에서, R, R′ 각각은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬 아릴, C_1-C_6 알킬 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬등이 될 수 있으며, 여기서, R, R′ 는 이들과 결합된 N 원자와 함께 선택적으로 3 내지 8 원자의 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있다.

<163> '설포닐아미노'는 -NRSO$_2$-R′ 그룹을 의미한다. 여기에서, R, R′ 각각은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, 아릴 C_2-C_6 알케닐, 헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐, 아릴 C_2-C_6 알키닐, 헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 C_1-C_6 알킬 및 헤테로시클로알킬 C_1-C_6 알킬등이 될 수 있다.

<164> '아미노설포닐'는 -SO$_2$-NRR′ 그룹을 의미한다. 여기에서, R, R′ 각각은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, 아릴 C_2-C_6 알케닐, 헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐, 아릴 C_2-C_6 알키닐, 헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬 C_1-C_6 알킬 및 헤테로시클로알킬 C_1-C_6 알킬등이 될 수 있다.

<165> '설포닐옥시'는 -OSO$_2$-R 그룹을 의미한다. 여기에서, R 은 수소, C_1-C_6 알킬, 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬(예를 들어, -OSO$_2$-CF$_3$), C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬 아릴, C_1-C_6 알킬 헤테로아릴, C_2-C_6 알케닐 아릴, C_2-C_6 알케닐 헤테로아릴, C_2-C_6 알키닐 아릴, C_2-C_6 알키닐 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬 시클로알킬 및 C_1-C_6 알킬 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다.

<166> '설포닐'은 -SO$_2$-R 그룹을 의미한다. 여기에서, R 은 수소, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬, 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, -SO$_2$-CF$_3$), C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬 아릴, C_1-C_6 알킬 헤테로아릴, C_2-C_6 알케닐 아릴, C_2-C_6 알케닐 헤테로아릴, C_2-C_6 알키닐 아릴, C_2-C_6 알키닐 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬 시클로알킬 및 C_1-C_6 알킬 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다.

<167> '설피닐'은 -S(O)-R 그룹을 의미한다. 여기에서, R 은 수소, C_1-C_6 알킬, 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, -SO$_2$-CF$_3$), C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬 아릴, C_1-C_6 알킬 헤테로아릴, C_2-C_6 알케닐 아릴, C_2-C_6 알케닐 헤테로아릴, C_2-C_6 알키닐 아릴, C_2-C_6 알키닐 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬 시클로알킬 및 C_1-C_6 알킬 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다.

<168> '설페닐'은 -S-R 그룹을 의미한다. 여기에서, R 은 수소, C_1-C_6 알킬, 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬(예를 들어, -SO2-CF3), C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬 아릴, C_1-C_6 알킬 헤테로아릴, C_2-C_6 알케닐 아릴, C_2-C_6 알케닐 헤테로아릴, C_2-C_6 알키닐 아릴, C_2-C_6 알키닐 헤

테로아릴, C_1-C_6 알킬 시클로알킬 및 C_1-C_6 알킬 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다. 상기 설페닐 그룹의 바람직한 예로는 메틸설페닐, 에틸설페닐등이 있다.

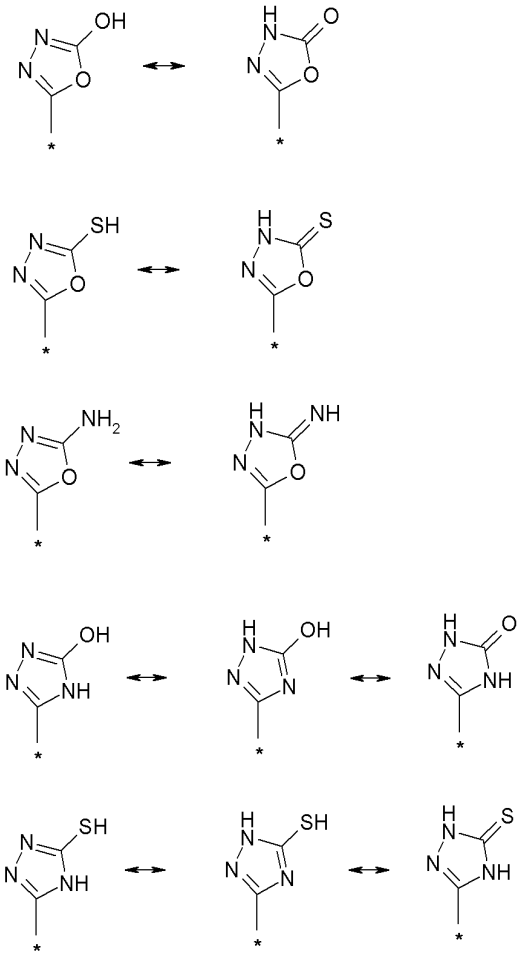
<169> '할로겐'은 F, Cl, Br, I 를 의미한다.

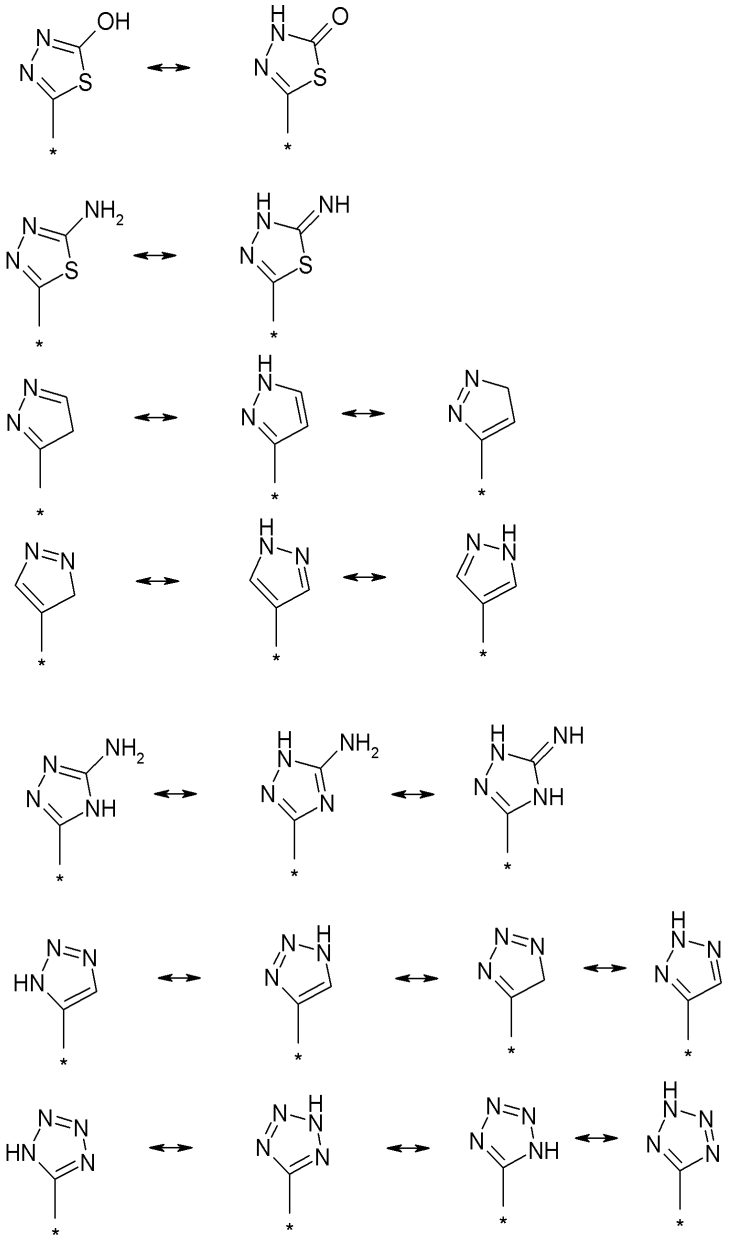
<170> '시아노'는 C≡N 을 의미한다.

<171> 본 발명의 화합물 또는 이의 전구약물(prodrug) 대하여 케토-엔올(keto-enol) 상호변이성(tautomerism)과 같은 상호변이성이 발생되는 때에는, 예를 들어 케토(keto)형과 엔올(enol)형같은 개별적 형태가 각각 청구되고, 어떤 비율이라도 혼합물 모두가 청구된다. 광학이성질체, 시스/트랜스 이성질체 및 컨포머(conformer)등과 같은 입체이성질체에 대해서도 마찬가지로 적용된다.

<172> 본 발명에 포함되는 호변이성질체(토토머, tautomer)에는 하기와 같은 것들이 있으나, 하기 구조로 제한되는 것은 아니다:

<173>





<174>

<175> 본 발명의 화합물의 대사산물도 또한 본 발명의 범위내이다.

<176> 본 발명의 일 실시예에 의하면, MEK 저해제, 특히 상기 언급된 MEK 저해제들중 어느 것이라도 100 μM 미만의 농도에서 MEK 1 의 활성을 억제한다. 본 발명의 다른 실시예에 의하면, MEK 저해제는 10 μM 미만의 농도에서 MEK 1 의 활성을 억제한다. 본 발명의 또 다른 실시예에 의하면, MEK 저해제는 1μM 미만의 농도에서 MEK 1 의 활성을 억제한다. 본 발명의 또 다른 실시예에 의하면, 상기 MEK 저해제는 0. 1μM 미만의 농도에서 MEK 1 의 활성을 억제한다.

<177> 두 번째 관점에서 본 발명은 상기 화학식 I 의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적 활성 유도체의 치료학적 유효량을 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 과증식성 질환에 감염되었거나 감염되기 쉬운 포유류를 치료하는 방법에 관한 것이다.

<178> 과증식성 질환에는 암이 포함되며, 상기 암의 종류에는 제한이 없으며, 뇌, 폐, 편평세포, 방광, 위, 췌장, 가슴, 머리, 목, 신장, 난소, 전립샘, 직장, 결장, 식도, 고환, 부인과 또는 갑상선 암등이 포함된다. 피부의 양성 과증식 질환(예:건선), 재협착증, 전립선질환(예: 양성 전립선 과비대증, benign prostatic hypertrophy(BPH))과 같은 비 암 (non cancerous) 과증식성 질환도 포함된다.

<179> 본 발명의 일 실시예에서, 과증식성 질환은 포유류에서 MEK 와 관련된 질병 또는 암 또는 염증과 같은 이상세포의 증식이 매개가 된 질병뿐만 아니라 MEK 의 과다 활성과 관련이 되어 있다.

<180> MEK 의 과다 활성과 관련된 질환은 화학식 Ⅰ에 따른 화합물을 사용하여 치료가능하고, 그 원인에 상관없이 MEK 의 활성 및/또는 증가조절(upregulation)이 감소되는 것이 요구되는 모든 질병이 포함된 질환을 의미한다

<181> '약제학적으로 허용가능한 염 또는 복합체' 는 하기에 특정된 화학식 Ⅰ의 화합물의 염 또는 복합체를 의미한다.

<182> 상기 염의 예에는 이에 한정되지는 않으나, 화학식 Ⅰ 의 화합물과 유기 염기; 또는 히드록사이드(hydroxide), 알칼리 금속(예: Na, Ka, Li), 알칼리 토금속(예: Ca, Mg) 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질과 같은 금속 양이온의 카보네이트 또는 바이카보네이트등과 같은 무기염기가 반응하거나, 또는 유기 1차, 2차 또는 3 차 알킬 아민이 반응하여 형성된 염기 첨가 염이 포함된다. 메틸아민 (methylamine), 디메틸아민 (dimethylamine), 트리메틸아민 (trimethylamine), 에틸아민 (ethylamine), 디에틸아민 (diethylamine), 트리에틸아민 (triethylamine), 몰폴린 (morpholine), N-Me-D-글루카민 (N-Me-D-glucamine), N,N′ -비스(페닐메틸)-1,2-에탄디아민 (N,N′ -bis(phenylmethyl)-1,2-ethanediamine), 트로메타민 (tromethamine), 에탄올아민 (ethanolamine), 디에탄올아민 (diethanolamine), 에틸렌디아민 (ethylenediamine), N-메틸몰폴린 (N-methylmorpholine), 프로카인 (procaine), 피페리딘 (piperidine), 피페라진 (piperazine) 등으로부터 유도된 아민염은 본 발명의 범위에 포함된다.

<183> 상기 염에는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산등과 같은 무기산으로 형성된 염도 포함된다. 또한, 리신 (lysine) 또는 아르기닌(arginine) 등과 같은 기본 아미노산으로 형성된 염뿐만 아니라, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말릭산, 푸마르산, 말레익산, 아스코르브산, 벤조익산, 탄닌산, 팔모익산(palmoic acid), 알긴산, 폴리글루타민산, 나프탈렌 설폰산, 메탄 설폰산, 나프탈렌 디설폰산, 폴리갈락투로닉산등과 같은 유기산으로 형성된 염도 포함한다.

<184> 상기 '약학적 활성 유도체' 는 수여자에게 투여시, 직접적 또는 간접적으로 본 발명에서 정의된 활성을 공급할 수 있는 어떤 화합물을 의미한다. '간접적으로' 는 세포내 효소나 대사에 의해 약물의 활성 형태로 전환될 수 있는 전구약물을 포함하는 용어이다. 상기 전구약물은 그 자체로 활성을 갖는 약학적 화합물 및 화학적 가리움 원자단(masking group)을 포함한다. 예를 들어 알콜 유도체에 대한 화학적 가리움 원자단은 카르복시산 에스테르(예: 아세테이트, 리신 에스테르) 또는 인산 에스테르(예: 인산 모노에스테르)로부터 선택될 수 있다.

<185> 바람직한 실시예에 의하면, 본 발명은 화학식 Ⅱ, Ⅲa 또는 Ⅲb 의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약학적 활성 유도체의 치료학적 유효량을 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 과증식성 질환에 감염되었거나 감염되기 쉬운 포유류를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 과증식성 질환은 암이다.

<186> 본 발명은 또한, 유사분열 저해제(mitotic inhibitors), 알킬화제(alkylating agents), 항대사제(antimetabolites), 중격 항생제(intercalating antibiotics), 성장인자 저해제(growth factor inhibitors), 세포주기 저해제(cell cycle inhibitors), 효소 저해제(enzyme inhibitors), 토포아이소머라제 저해제(topoisomerase inhibitors), 생체 반응 조절물질(biological response modifiers), 항호르몬제(antihormones), 신생혈관형성 억제제(angiogenesis inhibitors) 및 항안드로겐제(anti-androgens)로 이루어진 군으로부터 선택된 항종양제(anti-tumor agent)와 병행하여 화학식 Ⅰ의 화합물의 치료학적 유효량을 상기 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 포유류의 과증식성 질환의 치료에 관한 것이다. 항종양제는 병용되어 선택될 수 있다는 것이 종래기술에 잘 알려져 있다. 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면, 상기 화학식 Ⅱ, Ⅲ, Ⅳa 또는 Ⅳb 의 화합물은 상기에 기재된 항종양제와 병용되어 투여된다.

<187> 세 번째 관점으로, 본 발명은 상기 화학식 Ⅰ에 따른 MEK 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약학적 활성 유도체의 의약으로서의 용도에 관한 것이다.

<188> 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면, 본 발명은 상기 화학식 Ⅱ, Ⅲ, Ⅳa 또는 Ⅳb 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약학적 활성 유도체의 의약으로서의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시예에 의하면, 본 발명은 하기 화합물들로부터 선택된 화합물의 용도에 관한 것이다: 5-[3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-3H-[1,3,4]옥사디아졸-2-온, [4-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오르-4-요오도-페닐)-아민, 5-[3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-3H-[1,3,4]옥사디아졸-2-티온, 5-[3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-2,4-디히드로-[1,2,4]트리아졸-3-온), (2-플루오르-4-요오도-페닐)-[4-(5-메틸설페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]아민 및 (2-플루오르-4-요오도-페닐)-[4-(5-몰포린-4-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-2-일]-아민.

<189> 본 발명은 실시예에 개시된 모든 화합물에 관한 것이다.

<190> 네 번째 관점으로, 본 발명은 과증식성 질환의 치료를 위한 의약의 조제에 사용되는 화학식 Ⅰ에 따른 MEK 저해제, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적 활성 유도체의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 용도는 암의 치료를 위한 의약의 제조에 관한 것이다.

<191> 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면, 본 발명은 과증식성 질환의 치료를 위한 의약의 조제에 사용되는 상기 화학식 Ⅱ, Ⅲ, Ⅳa 또는 Ⅳb 로 표현되는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약리학적 활성을 갖는 유도체의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 용도는 암의 치료를 위한 의약의 제조에 관한 것이다.

<192> 다섯 번째 관점으로, 본 발명은 과증식성 질환의 치료에 사용되는 상기 화학식 Ⅰ에 따른 MEK 저해제, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적 활성 유도체의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 용도는 암의 치료에 관한 것이다.

<193> 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면, 본 발명은 과증식성 질환의 치료에 사용되는 상기 화학식 Ⅱ, Ⅲ, Ⅳa 또는 Ⅳb 에 따른 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적 활성 유도체의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 용도는 암의 치료용 약제의 제조에 관한 것이다.

<194> 여섯 번째 관점으로, 본 발명은 상기 화학식 Ⅰ의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약학적 활성 유도체를 활성성분으로 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

<195> 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면, 본 발명은 화학식 Ⅱ, Ⅲ, Ⅳa 또는 Ⅳb 의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적 활성 유도체를 활성성분으로 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

<196> '약학적 조성물' 은 직접적으로 또는 간접적으로 2 이상의 성분들의 조합, 복합체 또는 응집체로부터 생성되거나, 하나 이상의 성분의 분리에 의해 생성되거나, 또는 하나 이상의 성분들의 다른 형태의 반응 또는 상호작용으로부터 얻어지는 생성물들뿐만 아니라, 하나 이상의 활성 성분들 및 담체를 제조하는 하나 이상의 불활성 성분들을 의미한다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체를 혼합함으로써 제조된 어떠한 조성물도 포함한다.

<197> 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 본 발명의 추가적인 화합물, 전구약물 화합물 또는 다른 MEK 저해제등과 같은 활성 성분으로서 하나 이상의 다른 화합물을 추가적으로 더 포함할 수 있다.

<198> 상기 조성물들은 경구, 직장(rectal), 국소(topical), 비경구의[피하, 근육내 및 정맥(intravenous)], 안구(ocular, ophthalmic), 폐(코 또는 구강 호흡) 또는 비강(nasal) 투여용으로 적당한 조성물을 포함한다. 주어진 경우에 가장 적당한 투여경로는 치료 상태의 성질 및 심각성, 활성 성분의 성질에 따라 달라질 것이다. 본 발명의 조성물은 편리하게 단위 복용 형태로 제조될 수 있으며, 약학 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

<199> 실제적인 사용에서, 상기 화학식 Ⅰ의 화합물은 통상적인 의약계의 조제 기술에 따른 약학적 담체를 포함하는 조성물에서 활성 성분으로 혼합되어 질 수 있다. 상기 담체는 예를 들어 경구 또는 비경구 투여(정맥포함)등 원하는 투여 제제의 형태에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 제제용 조성물의 제조시, 현탁액제, 엘릭시르(elixir) 및 용액과 같은 경구용 액상 제제의 경우에는 예를 들어, 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향료, 보존제 및 착색제등의 통상적인 약학적 매체가 사용되어 질 수 있으며; 분말, 경질과 연질 캡슐 및 정제와 같은 경구용 고형 제제의 경우에는 전분, 당, 미세결정 셀룰로오스, 희석제, 과립제, 윤활제, 결합제 및 붕해제 등과 같은 담체가 약학적 매체로 사용될 수 있다. 상기 고형 경구용 제제가 액상 제제보다 바람직하다.

<200> 투여의 용이성 때문에, 정제 및 캡슐이 경구용 단위 복용 형태로서 가장 바람직한 것으로 나타나며, 이러한 경우에 고형 약제학적 담체가 필히 사용된다. 필요하다면, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 상기 조성물 및 제제는 적어도 0.1% 의 활성 화합물을 포함하여야 한다. 상기 조성물에서 활성 화합물(화학식 Ⅱ, Ⅲ, Ⅳa 또는 Ⅳb)의 퍼센트는 변화될 수 있으며, 중량 단위로 약 2 내지 60% 사이에서 필요에 따라 변화시킬 수 있다. 이러한 치료학적으로 유용한 조성물에서 활성 화합물의 함량은 유효 복용량이 얻어질 수 있는 양이다. 상기 활성 화합물은 또한 예를 들어 액상 방울 또는 스프레이로서 비강(intranasally)으로 투여될 수 있다.

<201> 상기 정제, 알약, 캡술등은 또한 트래거캔스 고무(gum tragacanth), 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 디칼슘 포스페이트와 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레

이트와 같은 윤활제; 및 수크로오스, 락토오스 또는 사카린과 같은 감미제를 포함할 수 있다. 단위 복용형태가 캡슐인 경우, 상기 형태의 물질외에 지방 오일과 같은 액상 담체를 더 포함할 수 있다.

<202> 다양한 다른 물질들이 코팅되거나 단위 복용제의 물리적 형태를 변경하기 위해 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제는 셀락(shellac), 당 또는 이들 모두로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 성분외에 감미제로서 슈크로스, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료, 체리 또는 오렌지향과 같은 향료를 포함할 수 있다.

<203> 화학식 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳa 또는 Ⅳb 로 표현되는 본 발명의 화합물은 또한 비경구적으로 투여될 수 있다. 이들 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 히드록시-프로필셀룰로오스와 같은 계면활성제와 적절히 혼합되어 수상에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액상 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물로 유상에서 제조될 수 있다. 보관 및 사용의 일반적인 조건하에서, 이들 제제들은 미생물의 증식을 방지하기 위해 보존제를 포함한다.

<204> 주사용으로 적합한 약제학적 형태로는 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 임기처방제제(extemporaneous preparation)용 멸균 분말등이 있다. 모든 경우에서, 상기 형태는 멸균 상태이어야 하며 용이하게 주사할 수 있을 정도로 유동적이어야 한다. 이것은 제조 및 보관 조건에서 안정하여야 하고, 세균 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염으로부터 보존되어야 한다. 상기 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액상 폴리에틸렌 글리콜), 이의 적당한 혼합물 및 식물성 오일을 포함하는 용매 또는 분산 매체일 수 있다.

<205> 적당한 투여 경로를 사용하여 본 발명의 화합물의 유효 투여량을 포유류, 특히 인간에게 공급할 수 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 국소, 비경구, 눈, 폐, 비강등으로 투여될 수 있다. 복용 형태는 정제, 트로키제(troches), 분산액, 현탁액, 용액, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 등을 포함한다. 바람직하게는 본 발명의 화합물은 경구 투여된다.

<206> 활성 성분의 유효 복용량은 채택된 특정 화합물, 투여 형태, 치료 질환 및 치료되는 질환의 심각성에 따라 달라진다. 상기 복용량은 당업자에 의해 용이하게 결정되어 질 수 있다.

<207> 화학식 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳa 또는 Ⅳb 의 본 발명의 화합물을 암 또는 과증식성 질환의 치료에 사용시, 본 발명의 화합물을 매일 동물 체중(kg)당 약 0.1 mg 내지 100 mg 을 투여하였을 때 만족스런 결과가 얻어진다. 바람직하게는 1일 1 회 복용 또는 1일 2 내지 6 회 분할 복용, 또는 지효성 형태(sustained release form)로 투여될 때 일반적으로 만족스러운 결과가 얻어진다. 대부분의 대형 포유류에 대하여 1일 총 복용량은 약 1.0mg 내지 1000mg, 바람직하게는 약 1mg 내지 50mg이다. 70kg 성인의 경우에 총 1일 복용량은 일반적으로 약 7mg 내지 약 350mg이다. 이 복용법은 적당한 치료 반응을 얻기 위하여 조정될 수도 있다.

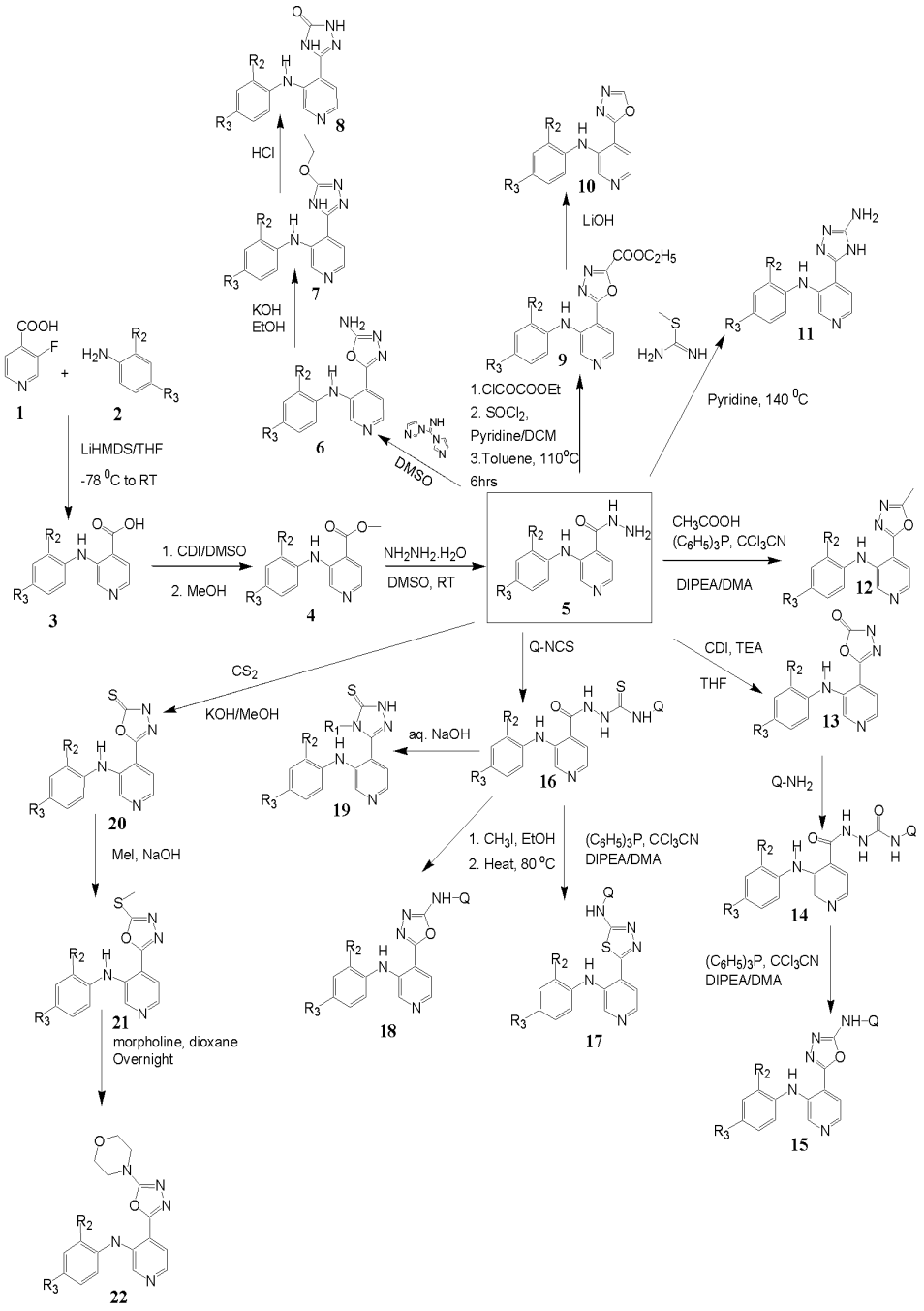
<208> 일곱 번째 관점으로, 본 발명은 화학식 Ⅰ의 화합물의 제조방법을 제공한다.

<209> 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면, 본 발명은 상기 화학식 Ⅱ, Ⅲ, Ⅳa 또는 Ⅳb 의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

<210> 상기 화학식 Ⅰ에 따른 화합물은 하기 도식 및 실시예의 과정에 따라 적합한 물질을 사용하여 제조될 수 있으며, 하기의 구체적인 실시예에 따라 예시될 수 있다. 또한, 당해 기술분야의 통상적인 기술과 결합하여 본 발명에서 기술된 방법을 이용하여 본 발명의 권리범위내의 추가적인 화합물이 용이하게 제조될 수 있다. 그러나, 본 발명의 실시예에 예시된 화합물은 본 발명으로 간주된 종류만을 형성하는 것으로 해석되지는 않는다. 실시예는 상기 화학식 Ⅰ에 따른 화합물들의 제조에 대한 구체적인 내용을 예시하고 있다. 당업자는 하기 제조 방법의 조건과 절차의 공지된 다양한 변형이 이들 화합물의 제조에 사용되어 질 수 있다는 것을 충분히 이해할 것이다. 본 화합물들은 일반적으로 상기에서 기재한 바와 같이 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 분리된다. 상기 분리된 염에 상응하는 무아민(amine-free) 염기는 수성 탄산수소 나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 및 수산화 칼륨과 같은 적당한 염기로 중화, 유리된 무아민 염기의 유기 용매로의 추출, 및 증발에 의해 제조될 수 있다. 본 방법에 따라 분리된, 상기 무아민 염기는 유기 용매로 용해, 적합한 산의 첨가 및 이에 따른 증발, 침전 또는 결정화에 의해 다른 약학적으로 허용가능한 염으로 더 전환될 수 있다.

<211> 상기 화학식 Ⅰa 에 따른 화합물의 제조 예는 도식 1 에 나타나 있다. 도식 1 에 기재되지 않았다면, 변수는 상기 기재한 것과 동일하다.

<212> <도식 1>



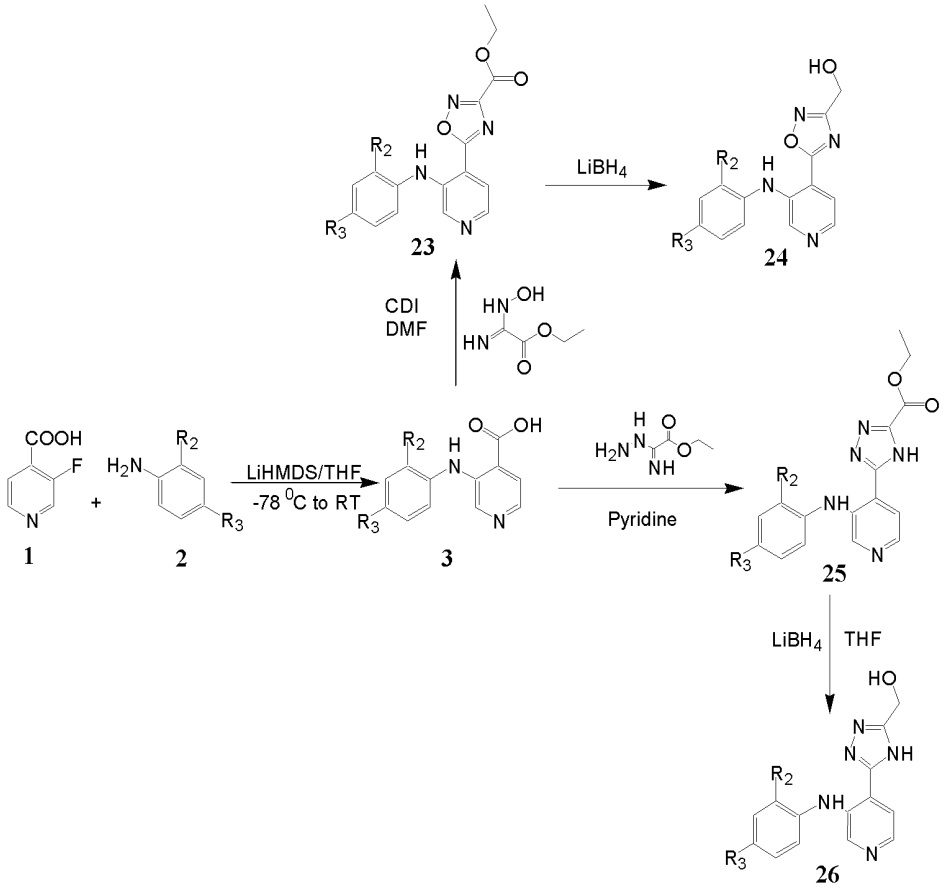
<213>

<214> 도식 1 은 본 발명의 예시적 화합물의 합성을 나타낸 것이다.

<215> 제 1 단계에서 아닐린(2)은 염기 첨가, 바람직하게는 이에 한정되지는 않지만 LiHMDS의 첨가에 의해, 불활성 용매, 바람직하게는 THF 에서 3-플루오로 이소니코틴산(3-fluoro isonicotinic acids)(1)과 반응한다. 제 2 단계에서 3-아닐리노 이소니코틴산(3-anilino isonicotinic acids)(3)은 PyBOP; CDI 등과 같은 결합제(couplig agent) 및 메탄올과 같은 알코올을 사용하여 메틸 에스테르(4)와 같은 에스테르로 전환된다. 상기 생성물인 에스테르는 알코올 용매내에서 대응하는 히드라진(hydrazines) 과 함께 가열되어 히드라지드(hydrazides)(5)로 쉽게 전환된다. 상기 도식 1 에 나타난 바와 같이 상기 히드라지드는 다양한 종류의 헤테로시클릭 고리를 형성하는 데 있어서 중요한 중간체를 제공한다. 예를 들어, 1,1-디-1H-이미다졸릴-메틸렌아민(1,1-di-1H-imidazol-1-yl-methyleneamine)으로 처리하면 도식 1 의 화합물 6 과 같은 [1,3,4]옥사디아졸-2-아민([1,3,4]oxadiazol-2-amines)이 생성된다. 이러한 화합물은 수산화칼륨의 알코올 용액에서 가열됨으로써 5-알콕시-[1,2,4]트리아졸(5-alcoxy-[1,2,4]triazoles)(7)로 재생성될 수 있고, 이어 산으로 가수분해되어 상응하는 트리아졸론(8)이 될 수 있다. 히드라지드(5)는 또한 3-클로로-2-옥소-프로피오닉 아세테이트(3-Chloro-2-oxo-propionic acetates)

와 반응한 뒤에 [1,3,4]옥사이다졸-2-카르복실레이트([1,3,4]oxadiazole-2-carboxylate) 유도체(9)로 환형화될 수 있고, 이어 리튬, 수산화나트륨 또는 이와 유사한 시약으로 처리되어 비치환된 옥사디아졸(oxadiazoles)(10)로 데카르복실레이트화(decarboxylate)될 수 있다. 히드라지드(5)를 2-아미노-티오아세트이미드산 에스테르(2-amino-thioacetimidic acid esters)로 결합/환형화하면 [1,2,4]트리아졸-3-아민([1,2,4]triazoles-3-amines)(11)이 생성될 수 있다. 히드라지드(5)를 트리페닐포스핀/트리클로로아세토니트릴(triphenylphosphine/trichloroacetonitrile)의 존재하에 산으로 축합하면 2-알킬-[1,3,4]옥사디아졸(2-alkyl-[1,3,4]oxadiazoles)(12)을 생성할 수 있다. 히드라지드(5)를 카르보닐디이미다졸(carbonyldiimidazole)로 축합하면 [1,3,4]-옥사디아졸-2-온([1,3,4]oxadiazol-2-ones)(13)이 생성된다. 마지막으로, 14 와 같은 아민을 갖는 유사체로 고리가 열릴수 있고, 이어 *N*-치환된 [1,3,4]옥사디아졸-2-아민([1,3,4]oxadiazoles-2-amines)(15)으로 환형화될 수 있다. 이소티오시아네이트(isothiocyanates)와 히드라지드(5)와의 반응은 16 과 같은 유사체를 형성할 수 있고 치환된 [1,3,4]티아조디아졸-3-아민([1,3,4]thiazodiazoles-3-amines)(17),[1,3,4]옥사디아졸-2-아민([1,3,4]oxadiazoles-2-amines)(18) 또는 [1,2,4]트리아졸-3-티온([1,2,4]triazole-3-thiones)(19)으로 환형화될 수 있다. 염기 조건하에서 카본 디설파이드(carbon disulfide)와 히드라지드(5)와의 축합은 [1,3,4]옥사디아졸-2-티온([1,3,4]oxadiazol-2-thiones)(20)을 생성할 수 있고, 이것은 화합물 21 로 황 알킬화될 수 있다. 이어 다양한 친핵체(nucleophiles)와 반응하여 22 와 같은 2-치환된 [1,3,4]옥사디아졸([1,3,4]oxadiazole) 유사체를 형성할 수 있다.

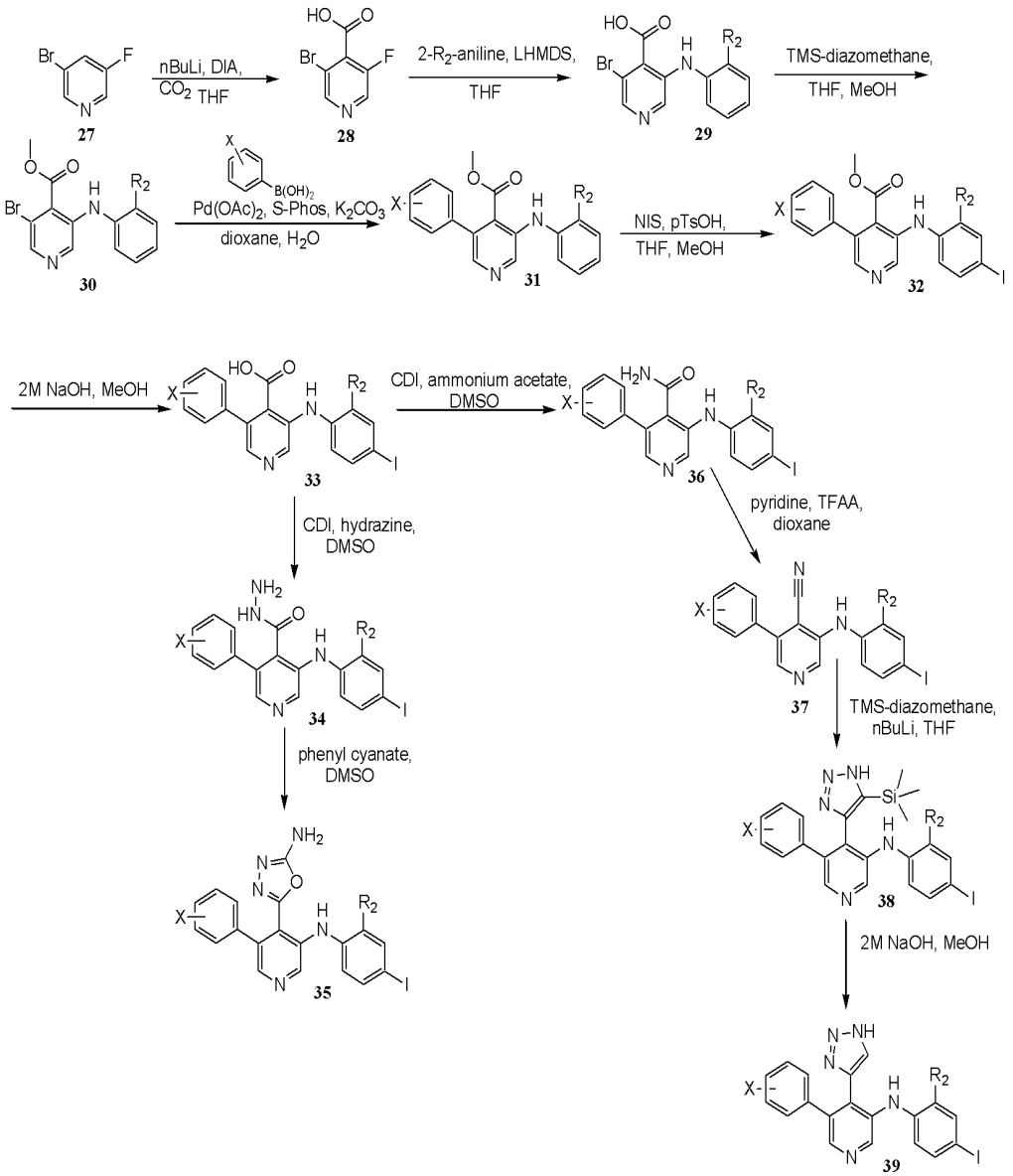
<216> <도식 2>



<217>

<218> 상기 도식 2 는 히드라지드(5) 대신에 중간체 산(3) 으로부터 유래가 된 다양한 헤테로시클릭 계를 이용한 일반적인 합성예를 나타내고 있다. 산(3)은 히드록실아미노-이미노-아세테이트(hydroxylamino-imino-acetates)와 결합할 수 있고, 결과적으로 1,2,4-옥사디아졸-3-카르복시산 에스테르 (1,2,4-oxadiazole-3-carboxylic acid esters)(23)으로 환형화되고, 이어 상응하는 히드록실메틸 유도체(24)로 환원될 수 있다. 결국에는, 중간체(3)는 23 및 24 가 생성되는 반응과 유사하게 히드라진-이미노-아세테이트(hydrazine-imino-acetates)와 반응하여 1,2,4-트리아졸-3-카르복시산 에스테르(1,2,4-triazole-3-carboxylic acid esters)(25)를 형성하고, 보로히드라이드(borohydride)의 산화후에 상응하는 알코올(26)을 형성한다.

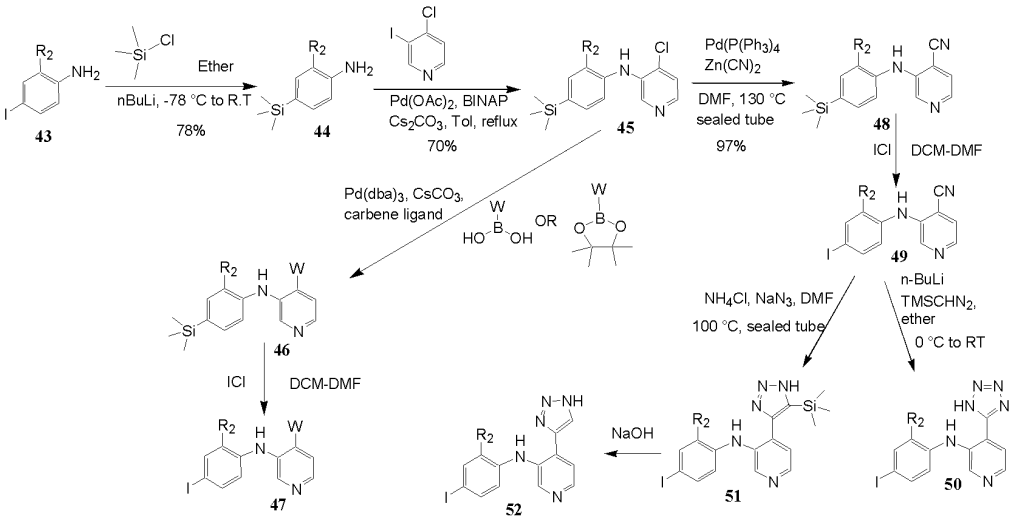
<219> <도식 3>



<220>

<221> 도식 3 은 피리딘 중심원자의 5 위치에서의 치환, 특히 페닐 치환을 갖는 합성예를 나타낸다. 3-브로모-5-플루오르-피리딘(3-Bromo-5-Fluoro-pyridine)(27)은 처음에 4-리튬화(4-lithiated) 되고 이산화탄소로 처리되어, 이소니코틴산(isonicotinic acid)(28)을 형성한다. 이어서 다양한 아닐린과 결합되어, 29 와 같은 바이아릴 구조를 형성한다. 산성 관능기는 처음에는 에스테르(30)로서 보호되고 스즈키(Suzuki) 또는 다른 팔라듐 촉매 결합 조건하에서 반응되어 구조 31 로 기술되는 것들을 포함한 다양한 5-치환된 유사체를 형성한다. 산성조건하에서 NIS로 요오드화하는 것과 같은 할로겐화는 구조 32 의 화합물을 생성시키고 이는 탈보호되어 유리산(33)으로 된다. 상기 산은 CDI 등과 같은 전형적인 결합체로 활성화되면 히드라진 또는 아민과 반응하여 각각 히드라지드(34) 또는 아미드(36)를 생산한다. 전자는 이어 구조 35 와 같은 아미녹사디아졸(aminoxadiazoles)을 포함한 도식 1 에서 기술된 것과 유사한 시스템으로 환형화된다. 아미드(36)는 전형적으로 초기에 상응하는 니트릴(37)로 탈수되어질 수 있고, 이는 다양한 헤테로시클릭 화합물을 형성하는데 있어서 유용한 중간체이다. 도식 3 에 보여진 예는 니트릴(37)이 디아조메탄(diazomethane)과 반응하여 트리아졸(triazoles)(38, 39)로 전환된 것이다.

<222> <도식 4>



<223>

<224> 상기 도식 4 는 다양한 형태의 W 치환체를 가진 추가적인 예의 일반적인 합성을 나타낸 것이다. 상기 도식 4 에 따르면, 다양한 4-요오도-아닐린(4-iodo-anilines)(43)은 상응하는 4-트리메틸실릴(4-trimethylsilyl) 유도체(44)로 전환되어지고, 이어서 팔라듐 촉매 조건하에서 다양한 4-클로로-피리딘 (4-cholro-pyridines)과 결합되어 중요 (4-클로로-피리딘-3-일-페닐)-아민 ((4-chloro-pyridin-3-yl-phenyl)-amines)(45)을 형성한다. 이러한 중간체는 여러 종류의 스즈키 또는 다른 팔라듐 촉매 결합반응을 이용하여 관능기화 되어 4-피리딜 위치(46)에 여러 종류의 W 기를 도입한다. 상기 화합물은 일반적으로 트리메틸실릴기(trimethylsilyl group)의 치환에 의해 이의 할로겐화된 유사체(47)(예: 요오드등)로 전환된다. 선택적으로, 45 의 4-클로로피리딜 그룹은 $Pd(PPh_3))_4$ 및 $Zn(CN)_2$ 의 존재하에 밀봉된 튜브내에서 가열에 의해 4-시아노피리딜 그룹으로 전환될 수 있다. 상기 시아노 중간체(48)는 테트라졸(tertazoles)(50), 트리아졸(triazoles)(51, 52)등과 같은 4-피리딜 위치에 임의의 헤테로시클릭 고리 구조를 갖는 여러종류의 화합물로의 접근을 가능하게 한다.

<225> 적합한 아닐린, 피리딘 및 기타 유도체, 시약, 및 출발 물질들은 상업적으로 알파 애사사(Alpha Aesar, Ward Hill, MA, USA); 시그마-알드리치사(Sigma-Aldrich Milwakee, WI, USA); 또는 아크로스 오거닉스사(Acros Organics, Morris Plains, NJ, USA)에서 구입하거나 마치 어드밴스드 오거닉 케미스트리(March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 5th Edition; John Wiley & Sons.)에 기술된 방법에 의해 통상적으로 제조될 수 있다.

<226> 달리 언급되어 있지 않으면, 모든 비수성 반응은 아르곤 또는 질소 대기하에서 시판되는 건식 용매(dry solvent)와 함께 수행되었다. 화합물은 머크 실리카 겔 60(Merck silica gel 60)(230-400 mesh)을 사용하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 일반적으로 정제되었다. 어떤 경우에는 정제를 위하여 역상 분취용 HPLC 가 사용되어졌다. ^{1}H-NMR 스펙트럼은 일반적으로 d_6-디메틸설폭사이드 또는 d_4-메탄올을 용매로 사용하는 조엘(Joel) EPC-400(^{1}H-NMR에 대하여 400 MHz)에 기록되었으며; 화학적 이동이 테트라메틸실란에 비례하여 ppm 으로 기록되었다.

<227> 하기 두 방법으로 분석 LC/MS를 수행하였다:

<228> 방법 A: 400 ㎕/min의 흐름 속도, 샘플 루프(loop) 5㎕ 로 Discovery® C^{18}, 5 ㎛, 3 x 30 mm 컬럼을 사용하였다. 이동상 (A) 는 0.1% 포름산과 혼합된 물, 이동상 (B) 는 0.1% 포름산과 혼합된 메탄올, 보유시간(retention time)은 분단위로 하였다.

<229> 구체적 방법:(Ⅰ) 3.2 분 선형 구배에서 15-95% (B) 의 구배를 가지고 254 및 280 nm 에서 UV 검출을 하는 방식 + ESI 에서의 UV/Vis 다이오드 어레이 검출기 G1315B (Agilent) 및 Finnigan LCQ Duo MS 검출기가 장착된 쿼터너리 펌프(Quaternary Pump) G1311A (Agilent) 를 작동시킨다. (Ⅱ) 95% (B) 에서 1.4분을 유지한다. (Ⅲ) 0.1 분 선형 구배에서 95-15% (B) 로 감소시킨다. (Ⅳ) 15% (B)에서 2.3 분동안 유지시킨다.

<230> 방법 B: 흐름 속도 1 ㎖/min, 샘플 루프(loop) 10 ㎕ 로 워터스 시미트리(Waters Symmetry®) C^{18}, 3.5 ㎛, 4.6 x 75 mm 컬럼이 사용되었다. 이동상(A) 는 0.05% TFA이 포함된 물, 이동상 (B) 는 0.05% TFA가 포함된 ACN; 보유시간(retention time)은 분단위로 하였다. 구체적인 방법: (I) 10분 선형 구배에서 20-85% (B) 구배를 가지고 254 및 280 nm 에서 UV 검출하는 방식 + ESI 에서 UV/Vis 다이오드 어레이 검출기 G1315B (Agilent) 및 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems) API3000 MS 검출기를 갖는 바이너리 펌프(Binary Pump) G1312A (Agilent)를 작동시킨다. (II) 85% (B) 에서 1 분 동안 유지한다. (III) 0.2 분 선형 구배에서 20-85% (B)로 감소시킨다. (IV) 20% (B) 에서 3.8 분 동안을 유지한다.

<231> 약어

<232> 지정

<233> CDI N,N-카르보닐디이미다졸(N,N-Carbonyldiimidazole)

<234> DCM 디클로로메탄(Dichloromethane)

<235> DIPEA N-에틸디이소프로필아민(N-Ethyldiisopropylamine)

<236> DMF N,N-디메틸포름아미드(N,N-Dimethylformamide)

<237> DMSO 디메틸설폭사이드(Dimethylsulfoxide)

<238> EDC 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로 라이드(1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride)

<239> HPLC 고압 액상 크로마토그래피(High pressure liquid chromatography)

<240> LC/MS 액상 크로마토그래피/질량 분석기

<241> (Liquid chromatography/Mass Spectrometry)

<242> LiHMDS 리튬 헥사메틸디실라지드(Lithium hexamethyldisilazide)

<243> MCPBA 3-클로로페옥시벤조산(3-Chloroperoxybenzoic acid)

<244> NT 시험되지 않은(Not tested)

<245> NMR 핵자기공명(Nuclear Magnetic Resonance)

<246> PyBOP 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페 이트(Benzotriazole-1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate)

<247> RT 상온(Room temperature)

<248> TEA 트리에틸아민(Triethylamine)

<249> Tert 3차 부틸(Tertiary-butyl)

<250> TFA 트리플루오로아세트산(Trifluoroacetic acid)

<251> THF 테트라히드로푸란(Tetrahydrofurane)

<252> TLC 박막 크로마토그래피(Thin Layer Chromatography)

<253> 인용문헌:

<254> Crews et al., Science 1992, *258*, 478-80

<255> Reddy et al., Cancer Metastasis Rev. 2003, 22, 395-403

<256> Chang et al., Leukemia 2003, 17,1263-93,

<257> Lee et al., Exp. Mol. Med. 2006, 38, 27-35

<258> WO 00/42029,

<259> WO 04/056789

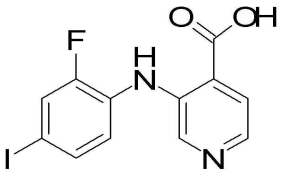
<260> WO 05/051301

<261> WO 05/000818

실 시 예

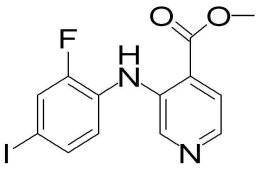
<262> 하기에 나타난 실시예는 본 발명의 특정 구현예를 설명하는 것이며, 어떤 방식으로든 본 발명의 청구범위나 명세서를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 단락에서 사용되어지는 예와 중간체 번호는 상기 도식 1 내지 4 에서 사용된 번호와 무관하다.

<263> **중간체 1: 3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 (3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid)**

<264> 

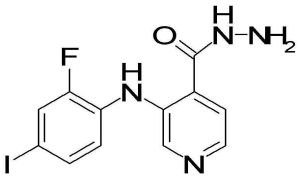
<265> 불활성 대기하에서 무수 테트라하이드로푸란(tetrahydrofuran)(80 mL)의 4-요오도-2-플루오로아닐린(4-iodo-2-fluoroaniline)(20.0 g, 84.38 mmol)혼합물을 -65℃ 로 냉각시킨 후, 내부 온도를 -55℃ 이하로 유지시킬 수 있는 속도로 천천히 1.0 M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(lithium bis(trimethylsilyl)amide)(255 mL, 255 mmol)를 첨가하였다. 마지막 첨가후에 두꺼운 슬러리를 30 분 동안 교반하고, 3-플루오르-이소니코틴산(3-fluoro-isonicotinic acid)(8.0 g, 56.69 mmol)으로 처리하였다. 상기 혼합물을 상온에서 4일간 교반하고 2.0 *N* 의 수성 수산화나트륨(1000 mL) 및 에틸 아세테이트(ethyl acetate)(250 mL)를 부었다. 층이 분리되고 유기물은 다시 수성 수산화나트륨(2 x 1000 mL)으로 추출하였다. 모아진 수성 분획물의 pH 는 농축 염산으로 2 로 조절하고, 이는 고체 침전을 형성하였다. 상기 물질을 여과하고, 물(300 ㎖)로 세척한 뒤 40 ℃ 에서 18 시간동안 고진공하에서 건조하여 노란 고체로 화합물 3(19.05 g, 53.19 mmol, 94%)을 얻었다. MS [359 (M+1)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): 7.3565 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.5509 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.7521 (m, 2H), 8.1175 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.4472 (s, 1H), 9.2184 (s, 1H)

<266> **중간체 2: 3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 메틸 에스테르 (3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid methyl ester)**

<267> 

<268> 무수 디메틸 설폭사이드(dimethyl sulfoxide) (120 mL) 의 3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 (3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid) (12.0 g, 33.51 mmol) 및 CDI (7.0 g, 43.17 mmol) 의 현탁액을 상온에서 16 시간동안 교반하고, 메탄올 (15.0 g, 468.15 mmol) 을 첨가하였다. 진한 노란색 용액을 상온에서 2 시간동안 교반하고 나서 천천히 물 (900㎖) 을 부었다. 상기 결과로 생긴 침전물을 여과하고, 상기 고체는 물(2 x 300 mL)로 세척한 후, 40℃ 고진공하에서 16 시간동안 건조하여 연어살색의 고체인 화합물 2 (12.11 g, 32.54 mmol, 97%) 를 얻었다. ^{1}H-NMR: δ 3.88 (s, 3H); 7.30 (dd, 1H); 7.54 (ddd, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.74 (dd, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.41 (d, 1H); 8.88 (br s, 1H).

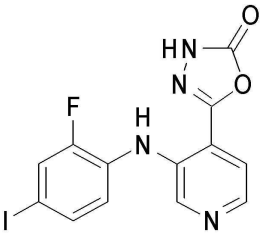
<269> **중간체 3: 3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드 (3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide)**



<270>

<271> 이소프로판올 (200 ㎖) 의 3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 메틸 에스테르(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid methyl ester) (11.50 g, 30.90 mmol)의 현탁액을 히드라진 히드레이트(hydrazine hydrate)(6 ㎖) 로 처리하고 상기 혼합물을 가열하여 17 시간동안 약하게 환류시켰다. 상기 결과물인 침전물을 여과하고, 이소프로판올 (50 mL) 로 세척한 후에 고진공하에서 14 시간동안 건조시켜 노란 결정성 고체로서 화합물 3 (9.46 g, 25.42 mmol, 82%) 을 얻었다. ^{1}H-NMR: δ 4.65 (br s, 2H); 7.28 (dd, 1H); 7.49 (m, 2H); 7.68 (dd, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.52 (s, 1H); 9.34 (br s, 1H); 10.22 (br s, 1H).

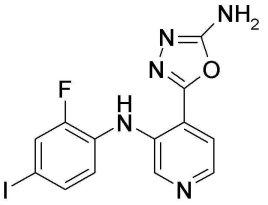
<272> **실시예 1: 5-[3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-3H-[1,3,4]옥사디아졸-2-온 (5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-3H-[1,3,4] oxadiazol-2-one)**



<273>

<274> TEA (60 ㎕, 0.43 mmol) 를 포함하는 THF (6mL) 의 3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (152 mg, 0.41 mmol) 용액에 0℃ 에서 디-이미다졸-1-일-메타논(Di-imidazol-1-yl-methanone)(95mg, 0.57mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 상온으로 온열하고, 5시간동안 교반하며, 추가적으로 TEA (40 ㎕) 및 CDI (50 mg) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 상온에서 하룻밤동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 고체는 메탄올로 세척하였다. 생성물: 노란색 고체 123mg. LC-MS (Method A) [5.50min; 399(M+1)].

<275> **실시예 2: [4-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오르-4-요오도-페닐)-아민 ([4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine)**



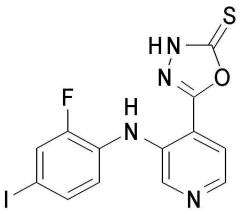
<276>

<277> DMSO (6mL) 의 3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide)(1g, 2.68mmol) 용액에 1,1-디-1H-이미다졸-1-일-메틸렌아민(1,1-di-1H-imidazol-1-yl-methyleneamine) (864mg, 5.36mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 18시간동안 교반하였다. 물(60mL)을 첨가하여 반응을 급냉(quenching)하였다. 고체생성물이 침전되었다. 상기 고체를 여과하고 물과 차가운 메탄올로 세척하였다. 생성물: 흰색 고체 1.0g. LC-MS (Method A) [4.66min; 398(M+1)].

<278> 1,1-디-1H-이미다졸-1-일-메틸렌아민(1,1-di-1H-imidazol-1-yl-methyleneamine)의 합성

<279> DCM (250 ㎖)의 1H-이미다졸(1H-imidazole)(3.52g, 51.6mmol)용액에 시아닉 브로마이드(cyanic bromide)(1.82g, 17.2mmol)가 첨가하였다. 반응혼합물을 40℃ 에서 30분간 교반하였다. 약 30 ㎖ 를 남기고 용매의 일부를 증발시키고 나서, 0℃ 에서 1 시간동안 냉각하여 얻어진 백색 침전물을 여과하여 원하는 생성물 3.3g 을 얻었다.

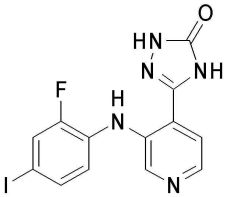
<280> **실시예 3: 5-[3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-3H-[1,3,4]옥사디아졸-2-티온(5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-3H-[1,3,4]oxadiazole-2-thione)**



<281>

<282> 메탄올 (15mL) 의 3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (744mg, 2.ommol) 용액에 디티오메탄(dithiomethane)(0.22mL, 4.66mmol)을 첨가하고, 이어 수산화칼륨(2.51mL, 2.13mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃ 에서 7시간동안 교반하였다. 용매를 휘발시키고, 잔여물은 에틸아세테이트(50㎖)에서 용해시키고, 브린(Brine)(15㎖ ×3)으로 세척한 후, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시켰다. 여과하고, 용매를 제거하였다. 잔여물을 대상으로 실리카 겔 컬럼 (EtOAc:Hexane=1:1)을 수행하였다. 수획한 생성물은 210 mg 이다. LC-MS (Method A) [5.71min; 415(M+1)]

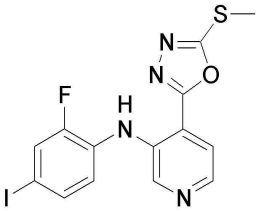
<283> **실시예 4: 5-[3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-2,4-디하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온 (5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one)**



<284>

<285> 농축된 염산 (4 ㎖) 에 [4-(5-에톡시-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오르-4-요오도-페닐)-아민([4-(5-Ethoxy-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine) (80mg) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃ 에서 4 시간동안 교반시키고, 냉각 및 여과하였다. 생성된 고체를 물과 메탄올로 세척하였다. 생성물: 흰색 고체 30mg. LC-MS (Method A) [5.23min; 398(M+1)]

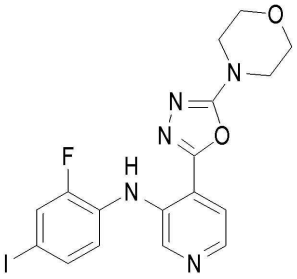
<286> **실시예 5: (2-플루오르-4-요오도-페닐)-[4-(5-메틸설페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-아민((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-[4-(5-methylsulfanyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-amine)**



<287>

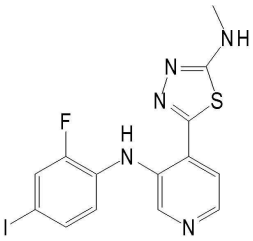
<288> 에탄올 (10mL) 의 5-[3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-3H-[1,3,4]옥사디아졸-2-티온(5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-3H-[1,3,4]oxadiazole-2-thione) (600 mg, 1.45 mmol), 요오도메탄(Iodomethane) (216 mg, 1.52 mmol) 및 1 당량의 수산화나트륨 (1.45mL) 의 반응 혼합물을 하루동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 에틸아세테이트(50 ㎖)를 잔여물에 첨가하고 이를 브린(Brine)(20 ㎖ x 3)으로 세척하였다. 무수 황산마그네슘($MgSO_4$)으로 건조하고 여과한 뒤에 용매를 증발시켰다. 잔여물은 실리카 겔 컬럼 (EtOAc: Hexane=1:1)으로 정제하였다. 생성물: 245mg. LC-MS (Method A) [5.72 분; 426(M+1)]

<289> **실시예 6: (2-플루오르-4-요오도-페닐)-[4-(5-몰포린-4-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-아민((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-[4-(5-morpholin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-amine)**

<290> 

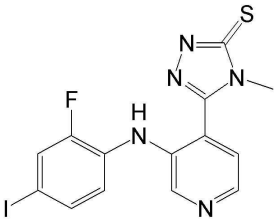
<291> 디옥산(dioxane) (5mL) 의 (2-플루오르-4-요오도-페닐)-[4-(5-메틸설페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-아민((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-[4-(5-methylsulfanyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-amine) (100mg, 0.23mmol)용액에 몰폴린(morphline) (101mg, 1.17mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 ℃ 에서 8 시간동안 교반시켰다. 용매는 증발시켰고, 잔여물은 프렙 플레이트(prep plate)(CH2C12:MeOH= 20:1 5% TEA)로 정제하였다. 얻어진 생성물은 24 mg 이다. LC-MS (Method A) [5.20min; 468(M+1)]

<292> **실시예 7: (2-플루오르-4-요오도-페닐)-[4-(5-메틸아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-아민 ((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-[4-(5-methylamino- [1,3,4] thiadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-amine)**

<293> 

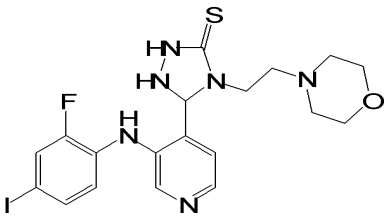
<294> DMA (2mL) 의 N′ -[3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-카르보닐] 히드라진 카르보티오익산 N-메틸아미드 (150 mg, 0.34 mmol) 용액에 PS-트리페닐-포스판(PS-Triphenyl-phosphane) (353 mg, 1.35 mmol), 트리클로로-아세토니트릴(Trichloro-acetonitrile)(97mg, 0.67 mmol) 및 DIEPA (0.17mL, 1.01mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃ 에서 4 시간동안 교반 및 여과하였고, 휘발성 물질은 증발하였다. 조생성물(crude product)은 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 생성물 8 mg 을 얻었다. LC/MS (Method A) [5.03 분; 428(M+1)].

<295> **실시예 8: 5-[3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-4-메틸-2,4-디히드로-[1,2,4]트리아졸-3-티온 (5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-4-methyl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione)**

<296> 

<297> N′ -[3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미도)-피리딘-4-카르보닐] 히드라진카르보티오익산 N-메틸아미드 (hydrazinecarbothioic acid N-methylamide) (100 mg, 0.22 mmol)를 1 N 수성 수산화나트륨 (1 mℓ) 에 첨가하고, 1 시간동안 환류하였다. 1N 염산으로 pH 를 7 로 조절하였다. 중화반응에 의해 흰색 고체가 침전되었다. 원하는 생성물(40mg)을 여과에 의해 혼합물로부터 분리하였다. LC/MS (Method A) [5.69min; 428(M+1)].

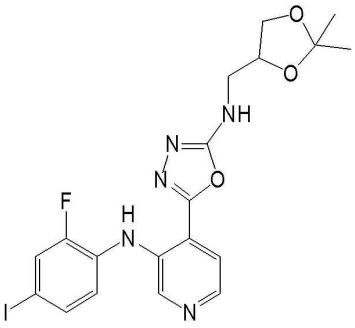
<298> **실시예 9: 5-[3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-4-(2-몰폴린-4-일-에틸)-[1,2,4]트리아졸리딘-3-티온(5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-[1,2,4] triazolidine-3-thione)**

<299> 

<300> 3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 N′-(2-몰폴린-4-일-에틸)-티오우레아-히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid N'-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-thiourea-Hydrazide) (100mg, 0.22 mmol) 를 1 N 수성 수산화나트륨 용액 (1mL) 에 첨가하였고, 1 시간동안 환류하였다. 1 N 염산으로 pH 를 7 로 조절하였다. 중화반응에 의해 흰색 고체가 침전되었다. 원하는 생성물 (45mg) 을 여과에 의해 혼합물로부터 분리하였다. LC/MS (Method A) [5.13 분; 527(M+1)].

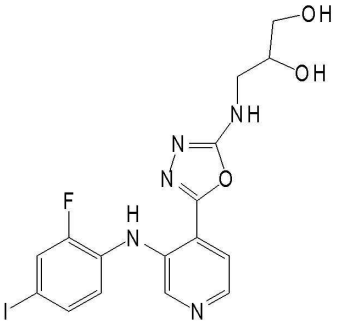
<301> **실시예 10: (4-{5-[(2,2-디메틸-1,3]디옥솔란-4-일-메틸)-아미노]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피리딘-3-일)-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민**

<302> **((4-{5-[(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-amino]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin-3-yl)-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine)**

<303> 

<304> DMA (2mL) 의 3-(2-플루오르-4-요오도-페닐아미노)-이소니코티닉 N-(2,2-디메틸- [1,3]디옥솔란-4-일)-포름아미드산-히드라지드 (3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic N-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-formamide acidl-hydrazide) (189 mg, 0.36 mmol) 용액에 PS-트리페닐-포스판(PS-Triphenyl-phosphane) (375mg, 1.43mmol), 트리클로로-아세토니트릴(Trichloro-acetonitrile)(104mg, 0.72mmol) 및 DIEPA (0.19mL, 1.43mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃ 에서 4 시간동안 교반하였다. 여과후에, 용액에 대하여 정제를 위하여 직접 분취용 HPLC 를 수행하여 130 mg 의 생성물을 얻었다. LC/MS (Method A) [5.25 분; 512(M+1)].

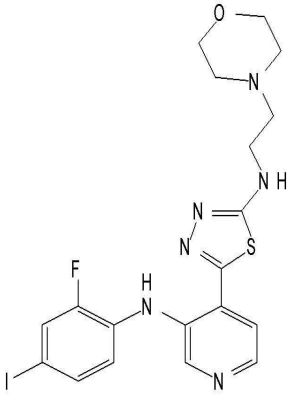
<305> **실시예 11: 3-{5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4] 옥사디아졸-2-일아미노}-프로판-1,2-디올(3-{5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4] oxadiazol-2-ylamino}-propane-1,2-diol)**

<306> 

<307> 디클로로메탄(dichloromethane)(5 mL)에 (4-{5-[(2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)-아미노]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피리딘-3-일)-(2-플루오르-4-요오도-페닐)-아민(4-{5-[(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-amino]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin-3-yl)-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine)(100mg, 0.2mmol)을 용해시켰고, TFA (3mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 4 시간동안 교반하였다. 용매를 증발시켰고, 잔여물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, 1 N 수성 수산화나트륨으로 세척하였다. 용매 증발후에 잔여물을 수집하여 메탄

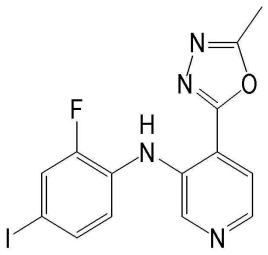
올에 용해시켰다. 생성물은 메탄올 용액으로 결정화되었고, 여과시켜 63 mg 의 생성물을 얻었다. LC/MS (Method A) [6.61 분; 472(M+1)].

<308> **실시예 12: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-{4-[5-(2-몰폴린-4-일-에틸아미노)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-피리딘-3-일}-아민((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-{4-[5-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-pyridin-3-yl}-amine)**

<309> 

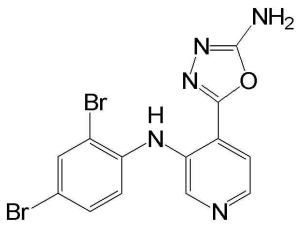
<310> DMA (2 ㎖) 의 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 N′-(2-몰폴린-4-일-에틸)-티오우레아히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid N′-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-thioureahydrazide)(200 mg, 0.34 mmol)용액에 PS-트리페닐-포스판(PS-Triphenyl-phosphane)(385 mmol, 1.47 mmol) 트리클로로-아세토니트릴(Trichloro-acetonitrile)(106 mg, 0.73 mmol) 및 DIEPA (0.19 ㎖, 0.76 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃ 에서 4 시간동안 교반하였고, 여과한 후에, 용매를 제거하였다. 조생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 순수한 생성물 51 mg 을 얻었다. LC/MS (Method A) [6.06 분; 527(M+1)].

<311> **실시예 13: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-[4-(5-메틸-[1,3,4] 옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-아민((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-[4-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-amine)**

<312> 

<313> 아세토니트릴(acetonitrile)에서 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid) (200 mg, 0.54 mmol), 아세트산 (32mg, 0.54 mmol), PS-트리페닐-포스핀(PS-Triphenyl-phosphine) (845 mg, 3.22 mmol,) 트리클로로-아세토니트릴(Trichloro-acetonitrile) (155 mg, 1.07 mmol) 및 DIEPA (0.23 ㎖, 1.34 mmol)의 혼합물을 100℃ 에서 밀봉된 튜브에서 약 6시간동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고, 여과물은 직접적으로 분취용 HPLC 를 수행하여 55 mg 의 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS (Method A) [6.63 분; 397(M+1)].

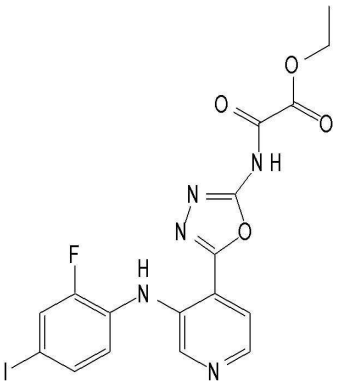
<314> **실시예 14: [4-(5-아미노-[1,3,4] 옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(2,4-디브로모-페닐)-아민([4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-(2,4-dibromo-phenyl)-amine)**

<315> 

<316> DMSO (2 ㎖) 의 3-(2,4-디브로모-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드(3-(2,4-Dibromo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (200 mg, 0.52 mmol) 용액에 C-(디-이미다졸-1-일)-메틸렌아민(C-(Di-imidazol-

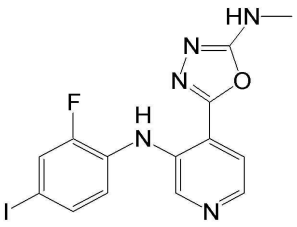
1-yl)-methyleneamine) (167mg, 1.04 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤하에 상온에서 하루동안 교반하였고, 물에 부었다. 고체 침전물이 생겼고, 이것을 여과하였으며, 메탄올로 세척하여 원하는 생성물 100 mg 을 얻었다. LC/MS (Method A) [5.23 분; 412(M+1)].

<317> **실시예 15: N-{5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4] 옥사디아졸-2-일}-옥살라믹산 에틸 에스테르 (N-{5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4] oxadiazol-2-yl}-oxalamic acid ethyl ester**

<318> 

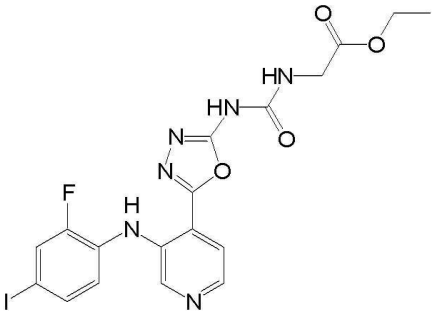
<319> DCM (50 mℓ) 의 [4-(5-아미노-[1,3,4] 옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민([4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine) (470mg, 1.18mmol, 1.00 eq.) 용액에 에틸-디이소프로필-아민(Ethyl-diisopropyl-amine) (0.72 mℓ; 4.14 mmol; 3.5 당량) 을 첨가하고 나서, 에틸 클로로 (옥소) 아세테이트(ethyl chloro (oxo) acetate)(0.2 mℓ; 1.78 mmol, 1.50 당량)를 0℃ 에서 아르곤 대기하에서 방울로 떨어뜨렸다. 반응 혼합물을 하루동안 교반하면서 상온으로 온도를 상승시켰다. 혼합물은 DMC (50mL) 로 희석되었고, 5% 수성 $NaHCO_3$ 로 처음에 희석한 후에 브린(brine)으로 희석하였다. 유기층은 무수 $MgSO_4$ 로 건조후에 여과되었으며, 용매를 증발시켜 얻은 잔여물에 대하여 용출용매로 DCM:MeOH=50:1 를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 220 mg 의 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS (Method A) [5.41 분; 498(M+1)].

<320> **실시예 16: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-[4-(5-메틸아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-아민 ((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-[4-(5-methylamino-[1,3,4] oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-amine)**

<321> 

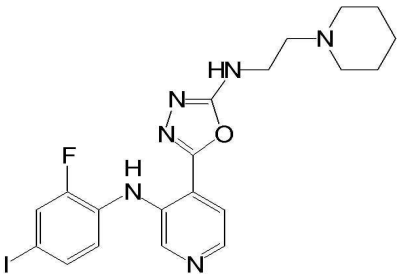
<322> DMA (5 mℓ) 의 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 N′-아세틸-히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid N′-acetyl-hydrazide) (400 mg; 0.93 mmol; 1 eq.) 용액에 PS-트리페닐-포스핀(PS-Triphenyl-phosphine) (1.22 g; 4.66 mmol; 5 eq.), 트리클로로-아세토니트릴(Trichloro-acetonitrile)(269 mg; 1.86 mmol; 2 eq) 및 DIEPA (0.49 mℓ; 2.8 mmol; 3 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃ 에서 4 시간동안 교반하였다. 혼합물을 여과되었고, 용액은 분취용 HPLC를 수행하여 생성물 98 mg 을 얻었다. LC/MS (Method A) [5.03 분; 412(M+1)]

<323> **실시예 17: (3-{5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-우레이도)-아세트산 에틸 에스테르 ((3-{5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-ureido)-acetic acid ethyl ester)**

<324> 

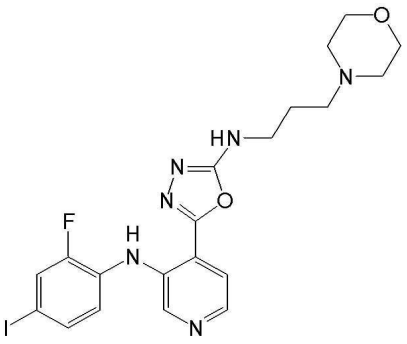
<325> 건조 THF (3mL) 에서 [4-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민([4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine) (0.200 g, 0.504 mmol) 현탁액을 에틸 이소시아네이토아세테이트(ethyl isocyanatoacetate) (0.077 g, 0.596 mmol) 로 처리하였다. 반응 혼합물을 상온에서 하루동안 교반하였다. 이소시아네이토아세테이트(isocyanatoacetate) (0.083g, 0.643mmol) 를 더 첨가하였고, 혼합물을 또 72 시간동안 교반하였다. 상기 물질을 디에틸 에테르(diethyl ether)(2mL)로 희석, 여과하였으며, 고진공에서 2시간 동안 건조하여 노란색의 고체 생성물 (0.144 g, 0.274 mmol, 54 %) 을 얻었다. LC/MS (Method A) [5.53 분; 527(M+1)]

<326> **실시예 18: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-{4-[5-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-피리딘-3-일}-아민 ((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-{4-[5-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-[1,3,4] oxadiazol-2-yl]-pyridin-3-yl}-amine)**

<327> 

<328> DCM (5 ㎖) 의 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (300mg; 0.81 mmol; 1eq)용액에 1-(2-이소티오시아네이토-에틸)-피페리딘(1-(2-Isothiocyanato-ethyl)-piperidine) (192mg; 1.13mmol; 1.4eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 아르곤하에서 4 시간동안 환류하였다. 노란색 고체가 침전되었고 여과되어 중간체를 얻었으며, 에탄올 (5 ㎖) 에 현탁되었다. 요오도메탄(iodomethane) (148mg; 1.05mmol; 1.3eq)을 반응 혼합물에 첨가하였고, 상온에서 하루동안 교반한 후에, 80℃ 로 가열하였고, 다시 2 시간동안 교반하였다. 혼합물은 여과하여 노란 고체 생성물 40 mg 을 얻었다. LC/MS (Method A) [3.89 분; 509(M+1)]

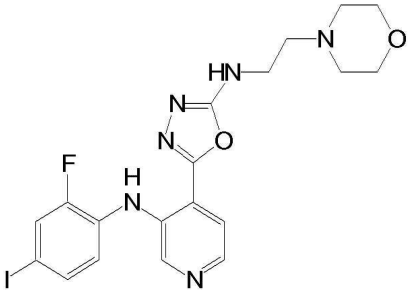
<329> **실시예 19: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-{4-[5-(3-몰폴린-4-일-프로필아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-피리딘-3-일}-아민 ((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-{4-[5-(3-morpholin-4-yl-propylamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyridin-3-yl}-amine)**

<330> 

<331> DCM (5 ㎖) 의 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (500 mg; 1.34 mmol; 1 eq)용액에 4-(3-이소티오시아네이토-프로

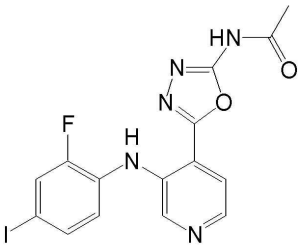
필)-몰폴린(4-(3-Isothiocyanato-propyl)-morpholine) (300 mg; 1.61 mmol; 1.2 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤하에서 4 시간동안 환류하였다. 노란 고체가 침전되었고, 여과되어 중간체를 얻었으며, 에탄올 (5 ㎖) 에 현탁되었다. 이후, 요오도메탄(iodomethane) (190 mg; 1.34 mmol; 1.0 eq) 을 첨가하였고, 반응 혼합물을 상온에서 하루동안 교반하였다. 그리고나서 80℃로 가열하였으며, 다시 2 시간동안 교반하였다. 여과하여 노란 고체 생성물 128 mg 을 얻었다. LC/MS (Method A) [3.73 분; 525(M+1)]

<332> **실시예 20: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-{4-[5-(2-몰폴린-4-일-에틸아미노)-[1,3,4] 옥사디아졸-2-일]-피리딘-3-일}-아민 ((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-{4-[5-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyridin-3-yl}-amine)**

<333> 

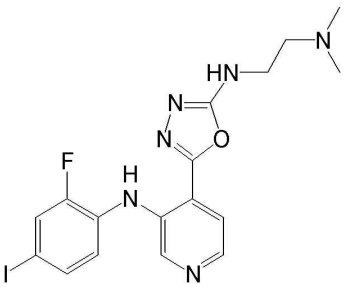
<334> DCM (5 ㎖) 의 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (500mg; 1.34 mmol; 1eq) 용액에 4-(3-이소티오시아네이토-에틸)-몰폴린(4-(3-Isothiocyanato-ethyl)-morpholine) (255mg; 1.61mmol; 1.2eq) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤하에서 4 시간동안 환류하였다. 노란 고체가 침전되었고, 여과되어 중간체를 얻었고, 에탄올 (5 ㎖)에 현탁되었다. 이후, 요오도메탄(iodomethane) (190 mg; 1.34 mmol; 1.0 eq) 을 첨가하였고, 반응 혼합물을 상온에서 하루동안 교반하였다. 그리고나서 80℃ 로 가열하였으며, 다시 2 시간동안 교반하였다. 여과하여 노란 고체 생성물 153mg 을 얻었다. LC/MS (Method A) [0.41분; 511(M+1)]

<335> **실시예 21: N-{5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4] 옥사디아졸-2-일}-아세트아미드 (N-{5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4] oxadiazol-2-yl}-acetamide)**

<336> 

<337> DCM (5 ㎖)에서 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (250mg; 0.67 mmol; 1eq)용액에 아세틸 이소티오시아네이트 (acetyl isothiocyanate) (80mg; 0.8mmol; 1.2eq) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤하에서 4 시간동안 환류하였다. 노란 고체가 침전되었고, 여과되어진 중간체를 에탄올(5 ㎖)에 현탁하였다. 이후, 요오도메탄 (iodomethane) (95mg; 0.67mmol; 1.0eq)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 상온에서 하루동안 교반하였다. 그리고나서 80℃로 가열하였으며, 또 2 시간동안 교반하였다. 여과하여 노란 고체 생성물 89 mg 을 얻었다. LC/MS (Method A) [5.30 분; 440(M+1)]

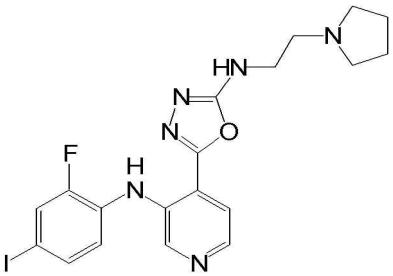
<338> **실시예 22: N-{5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4] 옥사디아졸-2-일}-N′,N′ 디메틸-에탄-1,2-디아민(N-{5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-N′,N′ dimethyl-ethane-1, 2-diamine)**



<339>

<340> DMA (2 ㎖)에 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 N′ - (3-디메틸아미노-프로피오닐)-히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid N′ -(3-dimethylamino-propionyl)-hydrazide)(130mg, 0.27mmol)를 용해하였고, PS-트리페닐-포스판(PS-Triphenyl-phosphane)(420mg, 1.6 mmol, 6eq), 트리클로로-아세토니트릴(Trichloro-acetonitrile)(77mg, 0.53 mmol, 2eq) 및 DIEPA (0.19mL, 1.07mmol, 4eq) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃ 에서 하루동안 교반하였으며, 여과하였다. 여과물에 대하여 직접적으로 분취용 HPLC를 수행하여 원하는 생성물 32 mg 을 얻었다. LC/MS (Method A) [3.63 분; 467(M+1)]

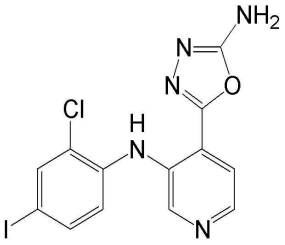
<341> **실시예 23: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-{4-[5-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-피리딘-3-일}-아민 ((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-{4-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-[1,3,4] oxadiazol-2-yl]-pyridin-3-yl}-amine)**



<342>

<343> DMA (2 ㎖) 에 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 N′ -(3-피롤리딘-1-일-프로피오닐)-히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid N′ -(3-pyrrolidin-1-yl-propionyl)-hydrazide) (138mg, 0.27mmol) 를 용해하였고, PS-트리페닐-포스판(PS-Triphenyl-phosphane) (424mg, 1.62 mmol, 6eq), 트리클로로-아세토니트릴(Trichloro-acetonitrile) (78mg, 0.54 mmol, 2eq) 및 DIEPA (0.19mL, 1.08mmol, 4eq) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃ 에서 하루동안 교반하였으며, 여과하였다. 여과물에 대하여 직접적으로 분취용 HPLC 를 수행하여 원하는 생성물 26 mg 을 얻었다. LC/MS (Method A) [4.20 분; 495(M+1)]

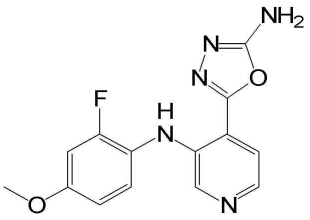
<344> **실시예 24: [4-(5-아미노-[1,3,4] 옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(2-클로로-4-요오도-페닐)-아민 ([4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-(2-chloro-4-iodo-phenyl)-amine)**



<345>

<346> DMSO (2 ㎖) 의 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (150mg, 0.39mmol, 1eq) 용액에 C-(디-이미다졸-1-일)-메틸렌아민(C-(Di-imidazol-1-yl)-methyleneamine) (124mg, 0.77mmol, 2eq) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 존재하에 상온에서 하루동안 교반하였으며, 그리고나서 물에 첨가하였다. 생성물은 여과에 의해 135 mg 이 분리되었다. LC/MS (Method A) [5.22 분; 414(M+1)]

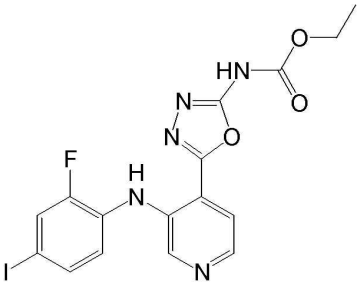
<347> **실시예 25: [4-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-아민([4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-amine)**



<348>

<349> DMSO (2 ㎖) 의 3-(2-플루오로-4-메톡시-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드 (3-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (150mg, 0.54mmol, 1eq) 용액에 C-(디-이미다졸-1-일)-메틸렌아민 (C-(Di-imidazol-1-yl)-methyleneamine) (175mg, 1.09mmol, 2eq) 을 첨가하였다. 반응 혼합물은 아르곤 존재하에 상온에서 하루동안 교반되었으며, 그리고나서 물에 첨가하였다. 생성물은 여과에 의해 89 mg 이 분리되었다. LC/MS (Method A) [0.52 분; 302(M+1)]

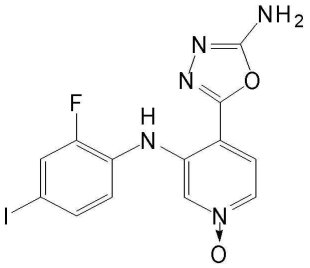
<350> **실시예 26: {5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4] 옥사디아졸-2-일}-카르바믹산 에틸 에스테르 ({5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4] oxadiazol-2-yl}-carbamic acid ethyl ester)**



<351>

<352> DCM (5 ㎖) 의 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide)(500mg; 1.34 mmol; 1eq) 용액에 이소티오시아네이토에틸에스테르 (isothiocyanatoethylester) (2.0g; 5.37mmol; 1.1eq) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤하에서 4 시간동안 환류하였다. 노란 고체 침전물이 생성되었고, 이는 여과되었으며, 에탄올(20 ㎖)에 현탁되었다. 요오도메탄 (Iodomethane) (0.35mL; 5.64mmol; 1.05eq)을 첨가하였으며, 반응 혼합물을 초기에는 상온에서 하루동안 교반하였고 이어 2 시간동안 교반하면서 80℃ 로 가열하였다. 생성물 1.1 g 이 혼합물로부터 여과되었다. LC/MS (Method A) [5.33 분; 470(M+1)]

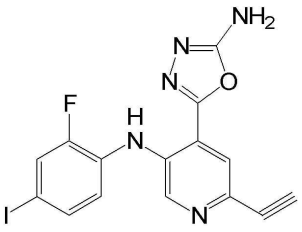
<353> **실시예 27: [4-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1-옥시-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민 ([4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-1-oxy-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine)**



<354>

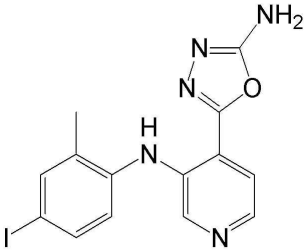
<355> DSMO (2 ㎖) 에서 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-1-옥시-이소니코틴산 히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino))-1-oxy-isonicotinic acid hydrazide) (150mg, 0.39mmol, 1eq)용액에 C-(디-이미다졸-1-일)-메틸렌아민(C-(Di-imidazol-1-yl)-methyleneamine)(124mg, 0.78mmol, 2eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 아르곤 존재하에서 상온에서 4 시간동안 교반되었고 물을 첨가하였다. 생성물은 여과에 의해 분리되었다(80 mg). LC/MS (Method A) [4.68 분; 414(M+1)]

<356> **실시예 28: [4-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-에티닐-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민 ([4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-6-ethynyl-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine)**

<357> 

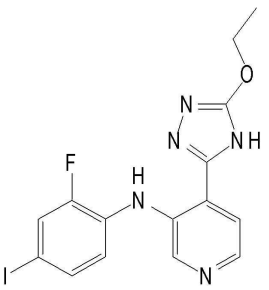
<358> DMSO (2 ㎖)에서, 2-에티닐-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드(2-Ethynyl-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (124mg, 0.31mmol, 1eq) 용액에 C-(디-이미다졸-1-일)-메틸렌아민(C-(Di-imidazol-1-yl)-methyleneamine) (101mg, 0.63mmol, 2eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 존재하에 상온에서 하루동안 교반하였으며, 물에 첨가하였다. 생성된 고체는 여과에 의해 분리되었고 메탄올로 세척하여 생성물을 산출하였다. (30 mg). LC/MS (Method A) [5.15 분; 422(M+1)]

<359> **실시예 29: [4-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(4-요오도-2-메틸-페닐)-아민 ([4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-(4-iodo-2-methyl-phenyl)-amine)**

<360> 

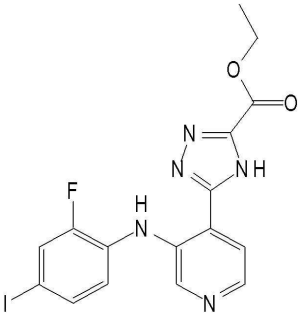
<361> DMSO (2 ㎖) 의 3-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드(3-(4-Iodo-2-methyl-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (200mg, 0.54mmol, 1eq) 용액에 C-(디-이미다졸-1-일)-메틸렌아민(C-(Di-imidazol-1-yl)-methyleneamine) (175mg, 1.09mmol, 2eq) 을 첨가하였다. 반응혼합물을 아르곤 분위기하에서 상온에서 하루동안 교반하였으며, 물에 첨가하였다. 생성된 고체는 여과에 의해 분리되었으며, 메탄올로 세척하여 생성물(1)을 산출하하였다 (45 mg). LC/MS (Method A) [4.90 분; 394(M+1)]

<362> **실시예 30: [4-(5-에톡시-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민 ([4-(5-Ethoxy-4H-1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine)**

<363> 

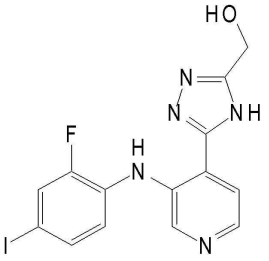
<364> 에탄올 (10 ㎖) 에서 [4-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민 ([4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-(2-floro-4-iodo-phenyl)-amine) (150mg, 0.38mmol) 용액에 KOH (212mg, 3.78mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 3 시간동안 환류되었다. 이 후, 아세트산을 첨가하여 pH 를 5 로 조정하였다. 휘발성분은 제거하고, 잔여물은 에틸아세테이트에 용해시킨 후에 5% Na_2CO_3 및 브린으로 세척하였다. 그리고나서 무수 $MgSO_4$ 로 건조하였다. 여과 및 용매제거후에 잔여 조생성물(crude product)에 대하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매:헥산:에틸아세테이트=1:1) 를 수행하여 원하는 생성물(45 mg)을 산출하였다. [5.08 분; 394(M+1)]

<365> **실시예 31: 5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-4H-[1,2,4]트리아졸-3-카르복시산 에틸 에스테르 (5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-4H-[1,2,4]triazole-3-carboxylic acid ethyl ester)**

<366> 

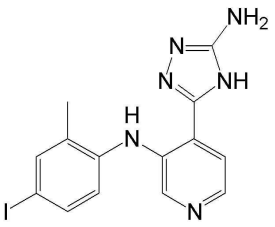
<367> 피리딘 (10 ㎖) 에서 아미노-{[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-카르보닐]-히드라조노}-아세트산 에틸 에스테르 (Amino-{[3-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridine-4-carbonyl]-hydrazono}-acetic acid ethyl ester) (1.6g, 3.4mmo)를 140 ℃ 에서 3 시간동안 교반하였다. 냉각 후, 물에 넣었다. 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수집하였고, 이를 브린으로 세척한 후 $MgSO_4$ 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하여 조생성물을 얻었고, 이에 대하여 실리카 겔 컬럼(헥산: 에틸아세테이트=1:1)를 수행하였다. 최종적으로 얻어진 생성물은 1.02 g 이다. [5.23 분, 454 (M+1)]

<368> **실시예 32: {5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일}-메탄올 ({5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-4H-[1,2,4] triazol-3-yl}-methanol)**

<369> 

<370> THF (3 ㎖)에서 5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-4H-[1,2,4] 트리아졸-3-카르복시산 에틸 에스테르 (5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-4H-[1,2,4]triazole-3-carboxylic acid ethyl ester) (150mg, 0.33mmol, 1eq) 용액에 LiBH4 (10.8mg, 0.5mmol, 1.5eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 상온에서 하루동안 교반되었다. 용매는 휘발되었고 잔여물은 에틸아세테이트에 용해시킨 후에, 브린으로 세척하고 $MgSO_4$ 로 건조하였다. 여과 및 용매제거후에 조생성물에 대하여 분취용 HPLC를 수행하여 원하는 생성물(41 mg)을 산출하였다. [5.57 분; 454 (M+1)]

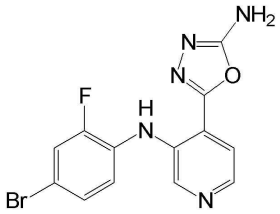
<371> **실시예 33: [4-(5-아미노-4H-[1,2,4] 트리아졸-3-일)-피리딘-3-일]-(4-요오도-2-메틸-페닐)-아민([4-(5-Amino-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-(4-iodo-2-methyl-phenyl)-amine)**

<372> 

<373> 피리딘 (2 ㎖) 에서 3-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드 (3-(4-Iodo-2-methyl-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (120mg, 0.33mmol, 1eq) 및 C-메틸설페닐-메탄디아민 히드로요요다이드 (C-Methylsulfanyl-methanediamine hydroiodide) (104mg, 0.47mL, 1.45eq)의 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 4 시간동안 교반하면서 140 ℃ 로 가열하였다. 냉각 후에 물에 부었고, 에틸아세테이트로 추출한 후에 유기 분획을 수집하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하였다. 여과 및 용매제거후에 잔여 조생성물에 대하여 실리카 겔 컬럼 크로마토 그래피(전개용매: 헥산:에틸아세테이트=1:1)를 수행하여 원하는 생성물(35 mg)을 얻었다 . [4.26 분; 393(M+1)]

<374> **실시예 34: [4-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-아민 ([4-(5-**

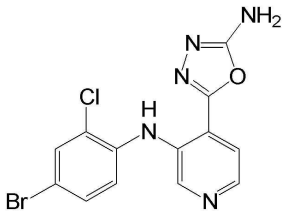
Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-(4-bromo-2-fluoro-phenyl)-amine)



<375>

<376> DMSO (2 ㎖) 에서 3-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드 (3-(4-Bromo-2-fluoro-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (200mg, 0.62mmol, 1eq) 용액에 C-(디-이미다졸-1-일)-메틸렌아민 (C-(Di-imidazol-1-yl)-methyleneamine) (198mg, 1.23mmol, 2eq) 을 첨가하였다. 반응 혼합물은 아르곤 존재하에서 상온에서 하루동안 교반되었다. 물이 첨가되었고, 침전된 고체는 여과되었고 메탄올로 세척하여 원하는 생성물(195 mg)을 산출하였다. LC/MS (Method A) [0.62 분; 351(M+1)]

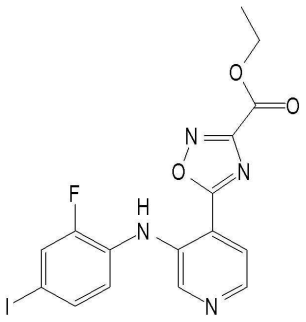
<377> 실시예 35: [4-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(4-브로모-2-클로로-페닐)-아민([4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-(4-bromo-2-chloro-phenyl)-amine)



<378>

<379> DMSO (2 ㎖) 의 3-(4-브로모-2-클로로-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드 (3-(4-Bromo-2-chloro-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (200mg, 0.59mmol, 1eq) 용액에 C-(디-이미다졸-1-일)-메틸렌아민 (C-(Di-imidazol-1-yl)-methyleneamine) (188mg, 1.17mmol, 2eq) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 존재하에 상온에서 하루동안 교반한 후에 물에 넣었다. 침전된 고체는 여과되었고, 메탄올로 세척하여 원하는 생성물(125 mg)을 얻었다. LC/MS (Method A) [4.77 분; 367(M+1)]

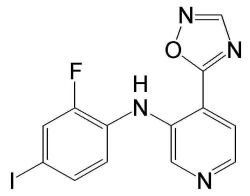
<380> 실시예 36: 5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,2,4] 옥사디아졸-3-카르복시산 에틸 에스테르 (5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,2,4] oxadiazole-3-carboxylic acid ethyl ester)



<381>

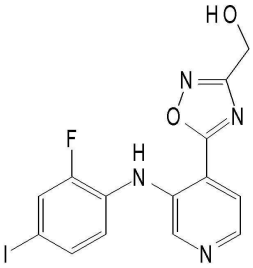
<382> DMF 의 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 (3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid) (1000mg, 2.79mmol, 1.00eq) 및 디-이미다졸-1-일-메타논 (Di-imidazol-1-yl-methanone) (543mg, 3.35mmol, 1.20eq) 의 반응 혼합물을 아르곤 존재하에서 상온에서 4 시간동안 교반하였다. 이후, 히드록시아미노-이미노-아세트산 에틸 에스테르 (hydroxyamino-imino-acetic acid ethyl ester) (612mg, 4.19mmol, 1.5eq.)를 첨가하였고 반응 혼합물을 하루동안 교반하였으며, 물로 희석하였다. 노란 침전물이 형성되었고 여과하여 생성물(785mg)을 산출하였다. [5.46 분; 455 (M+1)]

<383> 실시예 37: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-(4-[1,2,4]옥사디아졸-5-일-피리딘-3-일)-아민((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-(4-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-pyridin-3-yl)-amine)

<384> 

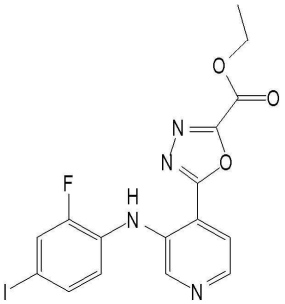
<385> THF-H_2O (1:1) (20 ㎖) 의 5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,2,4]옥사디아졸-3-카르복시산 에틸 에스테르 (5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oxadiazole-3-carboxylic acid ethyl ester) (1.8g, 3.96 mmol) 용액에 LiOH (0.19g, 7.93mmL) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2 시간동안 교반하였다. 1 N 염산으로 pH 를 5 로 조절하였고, 혼합물은 물로 희석되었다. 고체가 침전되었고, 여과하여 생성물 (1.4g) 을 얻었다. LC/MS (Method A) [4.39 분; 383(M+1)]

<386> **실시예 38: {5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}-메탄올 ({5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,2,4] oxadiazol-3-yl}-methanol)**

<387> 

<388> THF (6 ㎖) 의 5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,2,4]옥사디아졸-3-카르복시산 에틸 에스테르(5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oxadiazole-3-carboxylic acid ethyl ester) (768mg, 1.69mmL, 1eq) 용액에 $LiBH_4$ (55mg, 2.54mmol, 1.5eq) 를 첨가하였다. 반응 혼합물은 하루동안 교반되었고, 용매는 증발되었다. 잔여물은 에틸아세테이트에 용해되었으며 브린으로 세척한 후에 무수 $MgSO_4$ 로 건조되었다. 여과 및 용매 제거에 의해 조생성물을 산출하였고 이에 대해 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (전개용매: CH_2Cl_2: 메탄올=70:1) 를 수행하여 순수한 생성물 (497 mg) 를 얻었다. [5.01 분; 413 (M+1)]

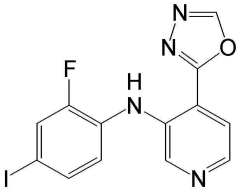
<389> **실시예 39: 5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4] 옥사디아졸-2-카르복시산 에틸 에스테르 (5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4] oxadiazole-2-carboxylic acid ethyl ester)**

<390> 

<391> 피리딘 (0.55g, 6.99mmol. 2.66eq.) 을 포함하는 DCM (20 ㎖) 에서 {N′-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-카르보닐]-히드라지노}-옥소-아세트산 에틸 에스테르({N′-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridine-4-carbonyl]-hydrazino}-oxo-acetic acid ethyl ester) (1.27g, 2.69mmol, 1.0eq.) 용액에 티오닐 디클로라이드(thionyl dichloride) (0.26mL, 3.5mmol; 1.30eq)를 0 ℃ 에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 0 ℃ 에서 2 시간동안 교반되었다. 용매는 증발시켰고, 톨루엔을 첨가한 뒤에, 반응 혼합물을 110 ℃ 에서 6 시간동안 교반하였다. 용매를 제거하여 잔여물이 생성되고 상기 잔여물에 대하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산=1:2) 를 수행하여 원하는 생성물 (0.50g) 을 산출하였다. . [5.32 분; 455 (M+1)]

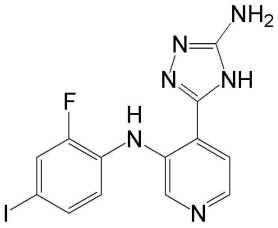
<392> **실시예 40: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-(4-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-피리딘-3-일)-아민**

((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-(4-[1,3,4] oxadiazol-2-yl-pyridin-3-yl)-amine)

<393> 

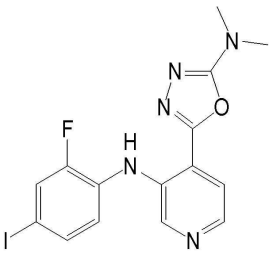
<394> THF-H_2O (1:1) (5 ㎖) 의 5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-카르복시산 에틸 에스테르 (5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4]oxadiazole-2-carboxylic acid ethyl ester) (200mg, 0.44mmol) 용액에 LiOH (32mg, 1.32mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물은 2 시간동안 교반되었고, 1 N 염산으로 pH 가 5 로 조절되었다. 물로 희석하자 고체가 침전되었다, 여과에 의해 원하는 생성물 (89mg)이 산출되었다. LC/MS (Method A) [0.48 분; 383(M+1)]

<395> 실시예 41: [4-(5-아미노-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민([4-(5-Amino-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine)

<396> 

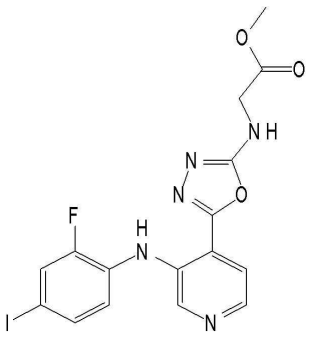
<397> 피리딘 (2 ㎖) 에서 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드 (3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (100mg, 0.27mmol, 1eq) 및 C-메틸설페닐-메탄디아민 히드로요오다이드 (C-Methylsulfanyl-methanediamine hydroiodide) (86mg, 0.39mmol, 1.45eq) 의 반응 혼합물을 밀봉된 튜브내에서 4 시간동안 140 ℃ 로 가열하였다. 혼합물을 냉각하고 물에 넣은 후에 에틸아세테이트로 추출하였고, 수집된 유기 분획물을 무수 $MgSO_4$ 로 건조하였다. 여과 및 용매 증발후에 남아있는 잔여물에 대하여 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산=1:1)를 수행하여 원하는 생성물 (46 mg) 을 얻었다. [4.99 분; 397(M+1)]

<398> 실시예 42: [4-(5-디메틸아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민 ([4-(5-Dimethylamino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine)

<399> 

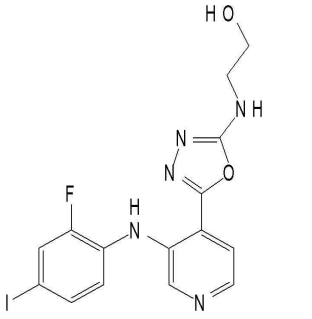
<400> 아세토니트릴 (acetonitrile) 의 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 N′-포름아미드-히드라지드 (3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid N′-formamid-hydrazide) (100mg, 0.23mmol, 1eq) 용액에 PS-트리페닐-포스판 (PS-Triphenyl-phosphane) (236mg, 0.9 mmol, 4eq), 트리클로로-아세토니트릴 (Trichloro-acetonitrile) (0.09mL, 0.9mmol, 4eq) 및 DIEPA (0.16mL, 0.9mL, 4eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 100 ℃ 에서 4 시간동안 교반되었다. 여과후에 잔여 용액에 대하여 직접적으로 분취용 HPLC 를 수행하여 원하는 생성물 (45 mg) 을 산출하였다. LC/MS (Method A) [4.70 분; 426(M+1)]

<401> 실시예 43: {5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노}-아세트산 메틸 에스테르 ({5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4] oxadiazol-2-ylamino}-acetic acid methyl ester)

<402> 

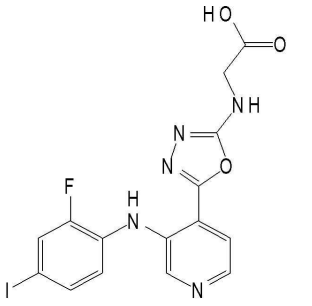
<403> DCM (20 ㎖) 에서 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드 (3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide)(1.50g 4.03mmol; 1eq) 용액에 이소티오시아네이토에틸에스테르 (Isothiocyanatoethylester) (0.58g; 4.43mmol; 1.1eq) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤하에서 4 시간동안 환류하였다. 노란 고체 침전이 생성되었고, 여과되어 중간체 2.05 g 을 산출하였다. 상기 중간체의 1.0 g (1.99mmol. 1eq) 을 에탄올 (20 ㎖) 에 현탁시켰고 요오도메탄 (iodomethane) (0.13mL; 2.09mmol; 1.05eq) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 하루동안 교반하였고, 여과한 후 고체를 분리하였다. 상기 고체 100mg (0.19mmol) 을 에탄올 (3 ㎖) 에 현탁시켰고 2 시간동안 80 ℃ 로 가열하였다. 여과에 의해 원하는 생성물 (20 mg) 을 얻었다. LC/MS (Method A) [5.09 분; 470(M+1)]

<404> **실시예 44: 2-{5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노}-에탄올(2-{5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4] oxadiazol-2-ylamino}-ethanol)**

<405> 

<406> THF (5 ㎖) 의 {5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노}-아세트산 메틸 에스테르 ({5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamino}-acetic acid methyl ester) (400mg, 0.85mmol, 1eq) 용액에 $LiBH_4$ (37mg, 1.7mmol, 2eq) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 20 시간동안 교반하였고 메탄올로 급냉(quenching) 한 후 물을 첨가하였다. 용매를 일부 제거하고 에틸아세테이트를 첨가하였다. 고체 침전물이 발생하였으며, 이를 여과하여 원하는 생성물 (190 mg) 을 얻었다. LC/MS (Method A) [4.48 분; 442(M+1)]

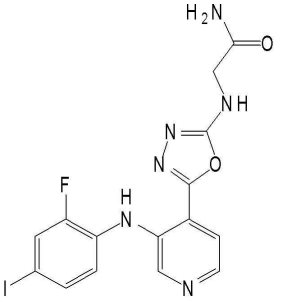
<407> **실시예 45: {5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노}-아세트산 ({5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamino}-acetic acid)**

<408> 

<409> THF-H_2O (1:1) (2 ㎖) 의 {5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노}-아세트산 메틸 에스테르 ({5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamino}-acetic acid methyl

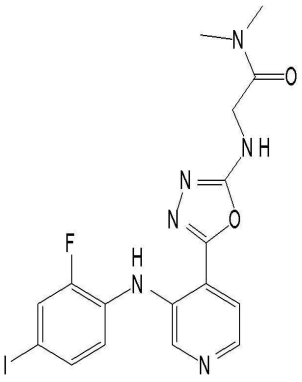
ester) (262mg, 0.56mmol, 1eq) 용액에 LiOH (27mg, 1.12mmol, 2eq) 를 첨가하였다. 반응 혼합물은 2 시간 동안 상온에서 교반되었다. 용매를 일부 제거하고 물을 첨가하였다. 혼합물은 에테르로 세척되었으며, 수용성 층의 pH 는 1 N 염산으로 3 으로 조절되었다. 고체가 침전되었고 여과되어 원하는 생성물 (190 mg) 을 산출하였다. LC/MS (Method A) [4.83 분; 456(M+1)]

<410> **실시예 46: 2-{5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노}-아세트아미드(2-{5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4] oxadiazol-2-ylamino}-acetamide)**

<411> 

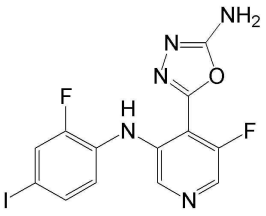
<412> DMF 의 {5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노}-아세트산({5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamino}-acetic acid) (75mg, 0.16mmol, 1eq) 용액에 CDI (35mg, 0.21mmol, 1.3eq) 를 첨가하였다. 반응 혼합물은 아르곤 존재하에서 상온에서 3 시간동안 교반되었고 암모늄아세테이트 (30mg, 0.41mmol, 2.5eq) 를 첨가하였다. 혼합물은 또 2 시간동안 교반되었다. 잔여 혼합물은 직접적으로 분취용 HPLC 에 의해 정제되어 원하는 생성물 (35 mg) 을 산출하였다. LC/MS (Method A) [4.57 분; 455(M+1)]

<413> **실시예 47: 2-{5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4] 옥사디아졸-2-일아미노}-N,N-디메틸-아세트아미드(2-{5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamino}-N,N-dimethyl-acetamide))**

<414> 

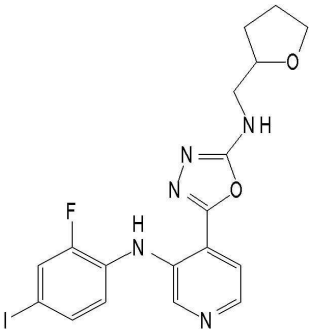
<415> DMF 의 {5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4] 옥사디아졸-2-일아미노}-아세트산({5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamino}-acetic acid) (75mg, 0.16mmol, 1eq) 용액에 CDI (35mg, 0.21mmol, 1.3eq) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기하에서 3 시간동안 상온에서 교반하였다. 그리고나서, 디이소프로판에틸아민 (diisopropanlethylamine) (352mg, 0.41mmol, 2.5eq) 및 디메틸아민 하이드리클로라이드(dimethylamine hydrichloride) (40mg, 0.41mmol, 2.5eq)를 첨가하였고 혼합물을 또 2 시간동안 교반하였다. 상기 혼합물에 대하여 직접적으로 역상 분취용 HPLC 를 수행하여 원하는 생성물 (35 mg) 을 얻었다. LC/MS (Method A) [4.87 분; 483 (M+1)]

<416> **실시예 48: [4-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-5-플루오로-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민([4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-fluoro-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine)**

<417> 

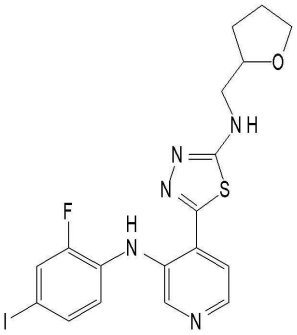
<418> DMSO (2 ㎖) 의 3-플루오로-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드(3-Fluoro-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (100mg0.26mmol, 1eq) 용액에 C-(디-이미다졸-1-일)-메틸렌아민(C- (Di-imidazol-1-yl)-methyleneamine) (123mg, 0.77mmol, 3eq) 을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 아르곤 존재하에서 상온에서 하루동안 교반하였고 물에 첨가하였다. 고체 침전물이 생성되었고 이를 여과한 뒤에 메탄올로 세척하여 원하는 생성물 (65 mg) 을 산출하였다. LC/MS (Method A) [5.19 분; 416(M+1)]

<419> **실시예 49: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-(4-{5-[(테트라하이드로-푸란-2-일메틸)-아미노]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-피리딘-3-일)-아민((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-(4-{5-[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amino]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin-3-yl)-amine)**

<420> 

<421> 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 N′-(테트라하이드로-퓨란-2-일메틸)-티오우레아-히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid N′-(Tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-thiourea-hydrazide) (200mg, 0.39mmol, 1eq), 메틸요오다이드(methyliodide) (0.03㎖, 0.5mmol, 1.3eq) 및 DIEPA (0.2 ㎖, 0.58mmol, 1.5eq) 의 반응 혼합물을 하루동안 상온에서 교반하였다. 이후, 2 시간동안 85 ℃ 로 가열하였다. 용매의 일부가 제거됨에 따라 고체가 침전되었다. 여과하여 원하는 생성물 (105 mg) 을 산출하였다. LC/MS (Method A) [5.27 분; 482(M+1)]

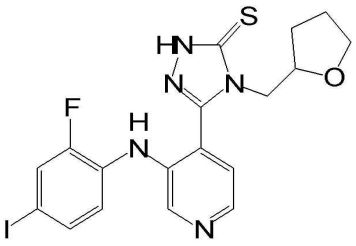
<422> **실시예 50: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-(4-{5-[(테트라히드로-푸란-2-일메틸)-아미노]-[1,3,4]티아디아졸-2-일}-피리딘-3-일)-아민((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-(4-{5-[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amino]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-pyridin-3-yl)-amine**

<423> 

<424> DMA (2 ㎖) 의 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 N′-(테트라히드로-푸란-2-일메틸)-티오우레아-히드라지드(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid, N′-(Tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-thiourea-hydrazide) (260mg, 0.50 mmol) 용액에 PS-트리페닐-포스판(PS-Triphenyl-phosphane) (794mg, 3.03 mmol), 트리클로로-아세토니트릴(Trichloro-acetonitrile) (146mg, 1.01 mmol) 및 DIEPA (0.26mL, 1.51mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물은 80 ℃ 에서 4 시간 동안 교반된 후에 여과되었으며, 이 후, 용매가 제거되었다.

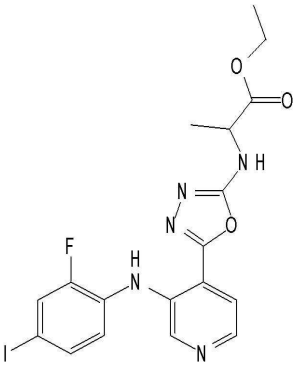
잔여물은 메탄올로 세척되어 생성물 (97 mg) 을 산출하였다. LC/MS (Method A) [5.31 분; 498(M+1)]

<425> **실시예 51: 5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-4-(테트라히드로-푸란-3-일메틸)-2,4-디히드로-[1,2,4]트리아졸-3-티온 (5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-4-(tetrahydro-furan-3-ylmethyl)-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione)**

<426> 

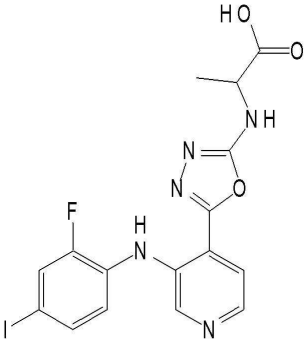
<427> 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 N′-(테트라히드로-푸란-2-일메틸)-티오우레아-히드라지드 (3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid N′-(Tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-thiourea-hydrazide (100mg, 0.19mmol) 를 1 N 수산화나트륨 (1 ㎖) 으로 처리하였다. 반응 혼합물은 밀봉된 튜브내에서 2 시간동안 110 ℃ 로 가열되었다. 이 후, 상기 혼합물은 1 N 염산으로 중화된 후, 여과되었고, 남아있는 고체를 메탄올로 세척하여 원하는 생성물 (17 mg) 을 얻었다. LC/MS (Method A) [5.01 분; 498(M+1)]

<428> **실시예 52: 2-{5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노}-프로피온산 에틸 에스테르 (2-{5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamino}-propionic acid ethyl ester)**

<429> 

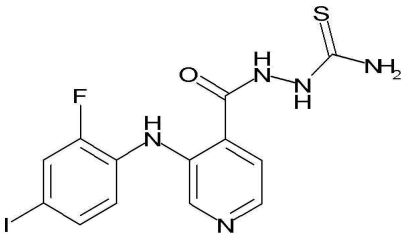
<430> 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 N′-티오카르바믹산 에틸 에스테르 (3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid N′-thiocarbamic acid ethyl ester) (600mg, 1.13mmol, 1eq), 메틸요오다이드(methyliodide) (0.09 ㎖, 1.47mmol, 1.3eq) 및 DIEPA (0.3 ㎖, 1.69mmol, 1.5eq) 의 혼합물을 하루동안 상온에서 교반하였다. 이 후, 2 시간동안 80 ℃ 로 가열하였다. 용매를 일부 제거하여 고체 침전물을 얻었고 상기 고체 침전물을 여과하여 원하는 생성물 (75 mg) 을 산출하였다. LC/MS (Method A) [5.22 분; 498(M+1)]

<431> **실시예 53: 2-{5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노}-프로피온산 (2-{5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-ylamino}-propionic acid)**

<432> 

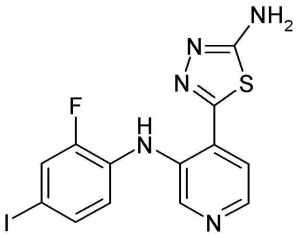
<433> THF-H_2O (1:1) (0.5 ㎖) 에서 2-{5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노}-프로피온산 에틸 에스테르(2-{5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-[1,3,4] oxadiazol-2-ylamino}-propionic acid ethyl ester) (45 mg, 0.09mmol, 1.0eq) 및 LiOH (5mg, 0.18mmol, 2eq) 혼합물을 2 시간동안 상온에서 교반하였다. 1 N 염산으로 pH 를 5 로 조절하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 희석한 뒤, 브린으로 세척한 뒤 무수 $MgSO_4$ 으로 건조하였다. 여과 및 용매 제거에 의해 생성된 잔여물을 에테르로 세척하여 원하는 생성물 (41 mg) 을 얻었다. LC/MS (Method A) [5.04 분; 470(M+1)]

<434> **중간체 4: 2-(3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)이소니코티노일) 히드라진카르보티오아미드(2-(3-(2-fluoro-4-iodophenylamino)isonicotinoyl) hydrazinecarbothioamide)**

<435> 

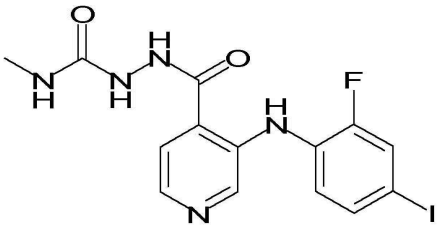
<436> 3-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]이소니코틴산(3-[(2-fluoro-4-iodophenyl) amino] isonicotinic acid) (360 mg; 1.01 mmol) 용액에 1,1′ -카르보닐비스(1H-이미다졸) (1,1′ -carbonylbis(1H-imidazole)) (196 mg; 1.21mmol) 을 첨가하였다. 혼합물은 하루동안 교반되었다. 진한 노란 색의 용액을 티오세미카르바지드 (thiosemicarbazide) (110 mg mg; 1.21 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물은 상온에서 하루동안 교반되었다. 물 (10 ㎖)을 첨가한 후에 에틸 아세테이트로 추출하였다. 농축하고 플래쉬마스터(Flashmaster)로 정제하여 2-{3-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]이소니코티노일} 히드라진 카르보티오아미드 (2-{3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]isonicotinoyl} hydrazine carbothioamide) (300 mg, 69%) 를 얻었다. MS m/z: 432 M+1

<437> **실시예 54: [4-(5-아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민 ([4-(5-Amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine)**

<438> 

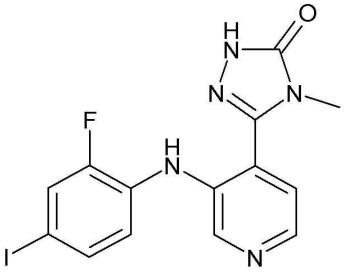
<439> DMF (5.00 ㎖) 의 2-{3-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노] 이소니코티노일} 히드라진 카르보티오아미드 (2-{3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]isonicotinoyl} hydrazine carbothioamide) (220 mg; 0.51 mmol) 용액에 트리페닐포스핀 (triphenylphosphine) (401 mg; 1.53 mmol) 이 결합된 수지, 카본 테트라브로마이드 테트라브로모메탄 (carbon tetrabromide tetrabromomethane) (508 mg; 1.53 mmol) 및 트리에틸 아민 (triethyl amine) (180 mg; 1.53 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물은 5 시간동안 50 ℃ 에서 가열되었다. 여과하고 분취용 HPLC 시스템 (Agilent)으로 정제하여 10 mg 의 [4-(5-아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민([4-(5-Amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine) 을 얻었다. MS m/z: 414 M+1

<440> **중간체 5: 2-(3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)이소니코티노일)-N-메틸히드라진카르복사미드(2-(3-(2-fluoro-4-iodophenylamino)isonicotinoyl)-N-methylhydrazinecarboxamide)**

<441> 

<442> 메탄올 (10 ㎖) 의 3-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]이소니코티노 히드라지드 (3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]isonicotinohydrazide) (200 mg; 0.54 mmol) 현탁액에 메틸이미노(옥소)메탄 ((methylimino)(oxo)methane) (61 mg; 1.07 mmol) (메틸 이소시아네이트)을 첨가하였다. 몇 분후에 반응 혼합물은 균일화되었고, 노란 색의 고체인 2-{3-[(2-플루오로-4-요오도페닐아미노]이소니코티노일}-N-메틸히드라진카르복사미드(2-{3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]isonicotinoyl}-N-methylhydrazine carboxamide) (50 mg)가 분리되었다. 농축, 여과에 의해 158 mg 의 순수한 생성물을 얻었다. (208 mg, 90%) MS m/z: 429 M+1

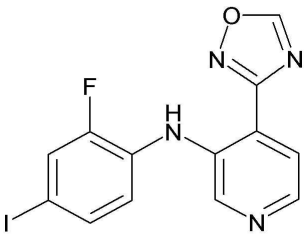
<443> **실시예 55: 5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-4-메틸-2,4-디하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온 (5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-4-methyl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one)**

<444> 

<445> 물 (3 ㎖) 에서 2-{3-[(2-플루오로-4-요오도페닐아미노]이소니코티노일}-N-메틸히드라진카르복사미드(2-{3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]isonicotinoyl}-N-methylhydrazinecarboxamide) (165 mg; 0.38 mmol) 현탁액에 1 N 수산화나트륨 (3 ㎖) 을 첨가하였다. 혼합물은 균일화되었다. 반응 혼합물은 3 일 동안 120 ℃ 로 가열되었다. 반응의 진행을 LCMS 로 관찰하였다. 용매의 농축 및 반복적인 정제로 10 mg 의 5-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-피리딘-4-일]-4-메틸-2,4-디하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온(5-[3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-pyridin-4-yl]-4-methyl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one) 을 얻었다.

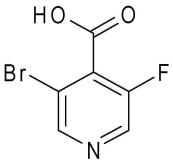
<446> Mass: MS m/z: 412 M+1

<447> **실시예 56: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-(4-[1,2,4]옥사디아졸-3-일-피리딘-3-일)-아민 ((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-pyridin-3-yl)-amine)**

<448> 

<449> THF-H_2O (1:1) 의 에틸 3-{3-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]피리딘-4-일}-1,2,4-옥사디아졸-5-카르복실레이트 (ethyl 3-{3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino] pyridin-4-yl}-1,2,4-oxadiazole-5-carboxylate) (1.80 g; 3.96 mmol; 1.00 eq.) 현탁액에 수산화 리튬(lithium hydroxide) (0.19 g; 7.93 mmol) 을 첨가하였다. 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 일련의 추가적인 과정후에 92 % 수율로 1.42 g 의 (2-플루오로-4-요오도-페닐)-(4-[1,2,4]옥사디아졸-3-일-피리딘-3-일)-아민((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-(4-[1,2,4] oxadiazol-3-yl-pyridin-3-yl)-amine)이 얻어졌다. MS m/z: 383 M+1

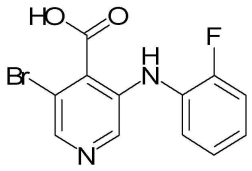
<450> **중간체 6: 3-브로모-5-플루오로-이소니코틴산 (3-Bromo-5-fluoro-isonicotinic acid)**

<451> 

<452> THF (200 ㎖) 에서 디이소프로필아민 (diisopropylamine) (4.4 mL, 31.3 mmol) 용액에 n-부틸리튬(n-Butyllithium) (12.5 ㎖, 2.5 M in THF, 31.3 mmol) 을 0 ℃ 에서 천천히 첨가하고 15 분 동안 교반한 후, -78 ℃ 로 냉각하였다. 3-브로모-5-플루오로 피리딘 (3-Bromo-5-fluoro pyridine) (5.0 g, 28.4 mmol) 을 고체로

첨가하였고, 그 결과로 생긴 용액을 -78 ℃ 에서 10 분 동안 교반하였다. 기체 이산화탄소를 30 분간 캐뉼라(cannula)를 통하여 용액내로 기포 공급하였고, 결과물인 용액은 -78 ℃ 에서 상온으로 온도를 상승시키면서 2 시간동안 교반하였다. 반응 용액은 회전 증발(rotary evaporation)을 통하여 농축되었고, 2 M 의 수산화나트륨으로 희석된 뒤, 에틸아세테이트로 세척되었다. 수용액은 1 M 염산으로 산성화되고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물은 브린으로 세척되고 $MgSO_4$ 로 건조한 후, 여과하였고, 농축하여 원하는 생성물 (4.75 g, 76 %) 을 고체로 산출하였다.

<453> **중간체 7: 3-브로모-5-(2-플루오로-페닐아미노)-이소니코틴산 (3-Bromo-5-(2-fluoro-phenylamino)-isonicotinic acid)**

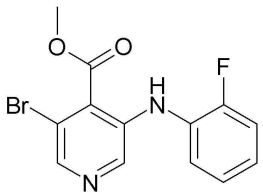


<454>

<455> 리튬 비스 (트리메틸실릴) 아미드 (Lithium bis (trimethylsilyl) amide) (54.6 mL, 1.0 M in THF, 54.6 mmol)가 -78 ℃ 에서 THF (100 ㎖) 의 2-플루오르 아닐린 (2-fluoro aniline) (3.5 mL, 36.4 mmol) 용액에 첨가되었다. 그 결과 용액을 -78 ℃ 에서 1 시간동안 교반하였다. 3-브로모-5-플루오로-이소니코틴산 (3-Bromo-5-fluoro-isonicotinic acid)(1) (4.0 g, 18.2 mmol) 이 고체로서 첨가되었고, 반응 용액은 상온에서 48 시간 동안 교반되었다. 반응 용액을 회전 증발을 통해 농축하고, 포화 $NaHCO_3$ 로 희석한 후에 에틸아세테이트로 세척하였다. 상기 수용성 용액은 농축 염산으로 산성화되었다. 침전 결과물은 여과되고 물로 세척된 후, 진공하에서 건조하여 노란 고체로 원하는 생성물 (4.2 g, 74%) 을 얻었다.

<456> **중간체 8: 3-브로모-5-(2-플루오로-페닐아미노)-이소니코틴산 메틸 에스테르**

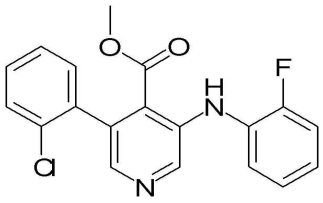
<457> **(3-Bromo-5-(2-fluoro-phenylamino)-isonicotinic acid methyl ester)**



<458>

<459> THF/메탄올 (72 ㎖, 9/1, v/v) 에서 3-브로모-5-(2-플루오로-페닐아미노)-이소니코틴산(3-bromo-5-(2-fluoro-phenylamino)-isonicotinic acid) (4.2 g, 13.5 mmol) 용액에 (트리메틸실릴)디아조메탄 ((Trimethylsilyl)diazomethane) (8.1 ㎖, 2M in THF, 16.2 mmol)을 첨가하고, 상온에서 2 시간동안 교반하였다. 반응 용액은 아세트산으로 급냉(quenched)된 뒤, 농축되었다. 조생성물은 헥산내에서 1 내지 50 % 에틸아세테이트의 구배로 용리하는 Biotage 를 통하여 정제되어 노란색 고체로 원하는 생성물 (4.1 g, 94 %) 을 얻었다.

<460> **중간체 9: 3-(2-클로로-페닐)-5-(2-플루오로-페닐아미노)-이소니코틴산 메틸 에스테르 (3-(2-Chloro-phenyl)-5-(2-fluoro-phenylamino)-isonicotinic acid methyl ester)**

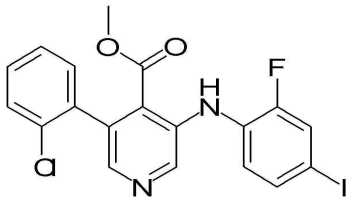


<461>

<462> 3-브로모-5-(2-플루오로-페닐아미노)-이소니코틴산 메틸 에스테르 (3-Bromo-5-(2-fluoro-phenylamino)-isonicotinic acid methyl ester) (250 mg, 0.77 mmol), 2-클로로페닐보론산 (2-chlorophenylboronic acid) (0.18 g, 1.2 mmol), 팔라듐아세테이트($Pd(OAc)_2$) (10 mg, 0.025 mmol), S-Phos (20 mg, 0.05 mmol) 및 탄산칼륨(K_2CO_3) (0.32 g, 2.3 mmol) 을 디옥산/물 (1.65 ㎖, 9/1, v/v)에 현탁시키고 100 ℃ 에서 하루동안 교반하였다. 반응 용액은 에틸아세테이트로 희석되고, 엑스트리럿 컬럼(Extrelut column)을 통하여 여과되었다. 컬럼은

에틸아세테이트로 세척하였으며, 여과물은 농축하였다. 조생성물은 헥산내에 0 내지 50 % 의 에틸아세테이트 농도구배로 용리하는 Biotage 를 통하여 정제되어 노란색 오일로 원하는 생성물 (220 mg, 80 %) 을 얻었다. LC-MS (M+H = 357, obsd. = 357).

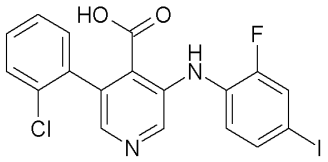
<463> **중간체 10: 3-(2-클로로-페닐)-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 메틸에스테르(3-(2-Chloro-phenyl)-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid methyl ester)**



<464>

<465> N-요오도숙신이미드(N-iodosuccinimide) (236 mg, 1.05 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 모노히드레이트(*p*-toluenesulfonic acid monohydrate) (400 mg, 2.1 mmol) 가 3-(2-클로로-페닐)-5-(2-플루오로-페닐아미노)-이소니코틴산 메틸 에스테르 (3-(2-chloro-phenyl)-5-(2-fluoro-phenylamino)-isonicotinic acid methyl ester) (300 mg, 0.84 mmol) 에 첨가되었고 60 ℃ 에서 하루동안 교반되었다. 반응 혼합물은 $Na_2S_2O_3$ (1 ㎖, 10 % 수용액)로 급냉되고 CH_2Cl_2 로 희석된 후에 엑스트리럿 컬럼 (Extrelut column)을 통하여 여과되었다. 컬럼은 CH_2Cl_2 로 세척되고 여과물은 농축되었다. 조생성물은 헥산내에서 1 내지 55 % 의 에틸아세테이트 농도구배로 용리하는 Biotage 를 통하여 정제되어 원하는 생성물 (343 mg, 85 %) 을 얻었다. LC-MS (M+H = 483, obsd. = 483).

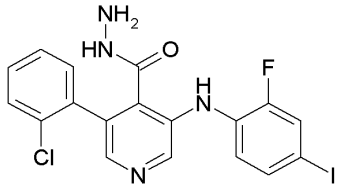
<466> **중간체 11: 3-(2-클로로-페닐)-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 (3-(2-Chloro-phenyl)-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid)**



<467>

<468> 수산화나트륨 (3.6 ㎖, 2 M 수용액, 7.2 mmol) 을 3-(2-클로로-페닐)-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 메틸 에스테르 (3-(2-chloro-phenyl)-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid methyl ester) (343 mg, 0.71 mmol)의 메탄올 (3 ㎖) 용액에 첨가하고, 60 ℃ 에서 하루종일 교반하였다. 메탄올이 제거되고 수용액은 농축 염산으로 산성화되었다. 침전 결과물은 여과되었고, 물로 세척한 후, 진공하에서 건조되어 원하는 생성물 (253 mg, 76 %) 을 얻었다. LC-MS (M+H = 469, obsd. = 469).

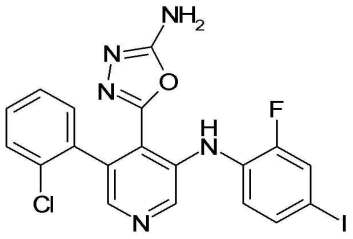
<469> **중간체 12: 3-(2-클로로-페닐)-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드 (3-(2-Chloro-phenyl)-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide)**



<470>

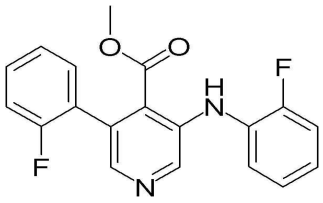
<471> 1,1′ -카르보닐디이미다졸(1,1′ carbonyldiimidazole) (21 mg, 0.13 mmol) 이 상기을 3-(2-클로로-페닐)-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 (3-(2-chloro-phenyl)-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid) (40 mg, 0.09 mmol)의 DMSO (1 ㎖) 용액에 첨가하였고, 60 ℃ 에서 하루동안 교반하였다. 히드라진 히드레이트(Hydrazine hydrate) (13 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였고, 반응 용액은 추가적으로 60 ℃ 에서 4 시간 동안 교반되었다. 반응 용액은 물로 급냉되었고, 에틸아세테이트로 희석된 후에, 엑트리럿 컬럼으로 여과되었다. 컬럼은 에틸아세테이트로 세척되었고, 침전물은 농축되었다. 조생성물은 헥산내에 0 내지 70% 의 농도구배를 갖는 에틸아세테이트로 용리하는 Biotage 를 통하여 정제되어 원하는 생성물 (17 mg, 41 %) 을 얻었다. LC-MS (M+H = 483, obsd. = 438)

<472> **실시예 57: [4-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-5-(2-클로로-페닐)-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민([4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-(2-chloro-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine)**

<473> 

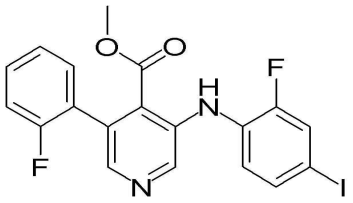
<474> 페닐 시아네이트 (Phenyl cyanate) (5 mg, 0.04 mmol) 를 3-(2-클로로-페닐)-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드 (3-(2-chloro-phenyl)-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide)(7) (17 mg, 0.04 mmol)의 DMSO (1 ㎖) 용액에 첨가하였고, 상온에서 하루동안 교반하였다. 반응 용액은 물로 급냉되었다. 침전 결과물은 여과 후, 물로 세척되고 진공하에서 건조하여 원하는 생성물 (5 mg, 28 %) 을 얻었다. LC-MS (M+H = 508, obsd. = 508). ^{1}H NMR : 8.92 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.24 (t, 1H), 7.11 (s, 2H).

<475> **중간체 13: 3-(2-플루오로-페닐)-5-(2-플루오로-페닐아미노)-이소니코틴산 메틸 에스테르 (3-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-fluoro-phenylamino)-isonicotinic acid methyl ester)**

<476> 

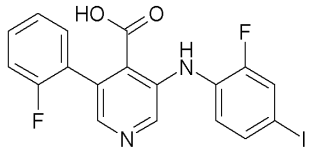
<477> 3-브로모-5-(2-플루오로-페닐아미노)-이소니코틴산 메틸 에스테르 (3-Bromo-5-(2-fluoro-phenylamino)-isonicotinic acid methyl ester) (1.25 g, 3.84 mmol), 2-플루오로페닐보론산 (2-fluorophenylboronic acid)(0.81 g, 5.77 mmol), 팔라듐아세트산($Pd(OAc)_2$)(30 mg, 0.12 mmol), S-Phos (90 mg, 0.24 mmol) 및 탄산칼륨(K_2CO_3) (1.6 g, 11.5 mmol) 을 디옥산(dioxane)/물 (9 ㎖, 9/1, v/v) 에 현탁시켰고, 100 ℃ 에서 하루동안 교반하였다. 반응 용액은 에틸아세테이트로 희석되었고, 엑트리럿 컬럼으로 여과되었다. 컬럼은 에틸아세테이트로 세척되었고, 여과물은 농축되었다. 조생성물은 헥산에서 0 내지 50 % 의 에틸아세테이트 농도구배로 용리하는 Biotage 를 통하여 정제되어 노란 고체로서 원하는 생성물 (680 mg, 52 %) 을 얻었다. LC-MS (M+H = 341, obsd. = 341).

<478> **중간체 14: 3-(2-플루오로-페닐)-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 메틸 에스테르 (3-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid methyl ester)**

<479> 

<480> N-요오도숙신이미드 (N-iodosuccinimide) (400 mg, 1.76 mmol) 및 *P*-톨루엔술폰산 모노히드레이트 (*p*-toluenesulfonic acid monohydrate) (670 mg, 3.53 mmol) 가 3-(2-플루오로-페닐)-5-(2-플루오로-페닐아미노)-이소니코틴산 메틸 에스테르 (3-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-fluoro-phenylamino)-isonicotinic acid methyl ester) (480 mg, 1.41 mmol) 용액에 첨가되었고, 60 ℃ 에서 하루동안 교반되었다. 반응 혼합물은 $Na_2S_2O_3$ (1 mL, 10 % 수용액) 로 급냉되고, CH_2Cl_2 로 희석된 뒤, 엑트리럿 컬럼으로 여과되었다. 컬럼은 CH_2Cl_2,로 세척되었고, 여과물은 농축되었다. 조생성물은헥산내에서 0 내지 55 % 의 에틸아세테이트 농도구배로 용리하는 Biotage 를 통하여 정제되어 원하는 생성물 (516 mg, 78 %) 을 얻었다. LC-MS (M+H = 467, obsd. = 467).

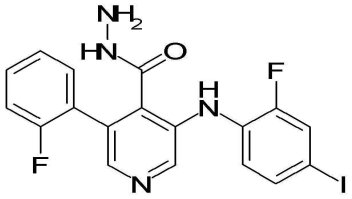
<481> **중간체 15 : 3-(2-플루오로-페닐)-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 (3-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid)**



<482>

<483> 수산화나트륨 (3.2 ㎖, 2 M 수용액, 6.4 mmol)을 3-(2-플루오로-페닐)-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 메틸 에스테르 (3-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid methyl ester) (300 mg, 0.64 mmol) 의 메탄올 (3 ㎖) 용액에 첨가하였고, 60 ℃ 에서 하루동안 교반하였다. 메탄올이 제거되었고, 수용액은 농축 염산으로 산성화되었다. 침전결과물은 여과 후, 물로 세척되었고, 진공하에서 건조하여 원하는 생성물(215 mg, 74 %)을 얻었다. LC-MS (M+H = 453, obsd. = 453).

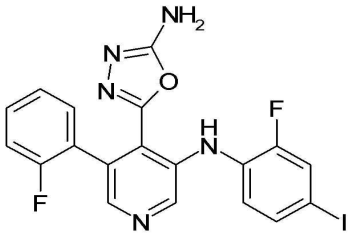
<484> **중간체 16: 3-(2-플루오로-페닐)-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드(3-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide)**



<485>

<486> 3-(2-플루오로-페닐)-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산(3-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid) (40 mg, 0.09 mmol)의 DMSO (1 ㎖) 용액에 1,1′-카르보닐디이미다졸 (1,1′-carbonyldiimidazole) (21 mg, 0.13 mmol) 을 첨가하였고, 60 ℃ 에서 하루동안 교반하였다. 히드라진 히드레이트 (Hydrazine hydrate) (13 mg, 0.27 mmol) 를 첨가하였고, 반응 용액을 60 ℃ 에서 추가적으로 4 시간 동안 교반하였다. 반응 용액은 물로 급냉되었고, 에틸 아세테이트로 희석된 뒤, 엑트리럿 컬럼으로 여과되었다. 컬럼은 에틸아세테이트로 세척되었고, 여과물은 농축되었다. 조생성물은 헥산내에 0 내지 70 % 의 에틸아세테이트의 농도 구배를 가지고 용출하는 Biotage 를 통하여 정제되어 원하는 생성물(22 mg, 53 %)을 얻었다. LC-MS (M+H = 467, obsd. = 467).

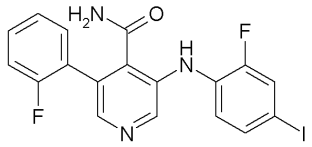
<487> **실시예 58: [4-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-5-(2-플루오로-페닐)-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민 ([4-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine)**



<488>

<489> 페닐 시아네이트(Phenyl cyanate) (6 mg, 0.05 mmol)를 3-(2-플루오로-페닐)-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 히드라지드 (3-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid hydrazide) (22 mg, 0.05 mmol) 의 DMSO (1 ㎖) 용액에 첨가하였고, 상온에서 하루동안 교반하였다. 반응 용액은 물로 급냉되었다. 침전 결과물은 여과되고, 물로 세척된 후, 진공하에서 건조하여원하는 생성물 (15 mg, 65 %) 을 산출하였다. LC-MS (M+H = 492, obsd. = 492). ^{1}H NMR : 8.78 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.30 (m, 3H), 7.14 (s, 2H).

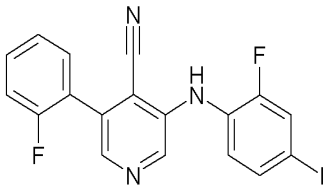
<490> **중간체 17: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-5-(2-플루오로-페닐)-이소니코틴아미드 (3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(2-fluoro-phenyl)-isonicotinamide)**



<491>

<492> 1,1′ -카르보닐디이미다졸 (1,1′ -carbonyldiimidazole) (70 mg, 0.43 mmol)을 3-(2-플루오로-페닐)-5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-이소니코틴산 (3-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinic acid) (130 mg, 0.29 mmol)의 DMSO (1 ㎖) 용액에 첨가하였고, 60 ℃ 에서 하루동안 교반하였다. 암모늄 아세테이트(Ammonium acetate) (89 mg, 1.15 mmol) 가 첨가되었고, 반응 용액은 60 ℃ 에서 추가적으로 4 시간동안 교반되었다. 반응 용액은 물로 급냉되고, 에틸아세테이트로 희석된 후, 엑트리렛 컬럼으로 여과되었다. 컬럼은 에틸아세테이트로 세척되고 여과물은 농축되었다. 조생성물을 헥산에서 0 내지 70 % 에틸아세테이트의 농도 구배를 가지고 용출하는 Biotage 를 통하여 정제하여 원하는 생성물 (78 mg, 60 %) 을 산출하였다. LC-MS (M+H = 452, obsd. = 452).

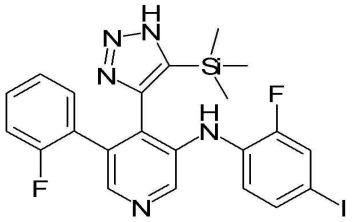
<493> **중간체 18 : 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-5-(2-플루오로-페닐)-이소니코티노니트릴(3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(2-fluoro-phenyl)-isonicotinonitrile)**



<494>

<495> 피리딘 (28 ℓ, 0.35 mmol) 및 무수 트리플루오로아세트산 (trifluoroacetic anhydride) (27 ℓ, 0.19 mmol)을 0 ℃ 에서 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-5-(2-플루오로-페닐)-이소니코틴아미드(3-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(2-fluoro-phenyl)-isonicotinamide) (78 mg, 0.17 mmol) 의 디옥산 (2 ㎖) 용액에 첨가하였다. 상기 결과로 생성된 용액은 상온에서 3 시간 동안 교반되었다. 반응은 2 M 수산화나트륨으로 급냉되었으며, 10 분간 교반되었다. 반응 용액은 에틸아세테이트 및 포화 염화암모늄(NH_4Cl) 으로 희석되고, 엑트리렛 컬럼을 통하여 여과되었다. 컬럼은 에틸아세테이트로 세척하였고, 여과물을 농축하여 침전물을 생성하였다. 침전물은 메탄올로 세척되고, 진공하에서 건조하여 원하는 생성물 (60 mg, 80 %) 을 산출하였다. LC-MS (M+H = 434, obsd. = 434).

<496> **실시예 59: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-[5-(2-플루오로-페닐)-4-(5-트리메틸실라닐-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-피리딘-3-일]-아민 (2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-[5-(2-fluoro-phenyl)-4-(5-trimethylsilanyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-amine)**

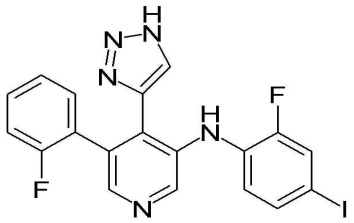


<497>

<498> 0 ℃ 에서 n-부틸리튬 (n-Butyllithium) (28 ℓ, 2.5 M in THF, 0.07 mmol)을 (트리메틸실릴)디아조메탄 ((trimethylsilyl)diazomethane)(35 ℓ, 2.0 M in THF, 0.07 mmol)의 THF (1 ㎖) 용액에 첨가하였고, 20 분간 교반하였다. 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-5-(2-플루오로-페닐)-이소니코티노니트릴 (3-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(2-fluoro-phenyl)-isonicotinonitrile) (20 mg, 0.05 mmol) 을 첨가하였고, 그 결과 용액을 상온에서 하루동안 교반하였다. 반응 용액은 에틸아세테이트 및 포화 염화암모늄으로 희석되었고, 엑트리렛 컬럼을 통하여 여과되었다. 컬럼은 에틸아세테이트로 세척되었고, 여과물은 농축되었다. 조생성물을 헥산내에 0 내지 75 % 에틸아세테이트의 농도 구배를 가지고 용출하는 Biotage 를 통하여 정제하여 원하는 생성물 (10 mg, 40 %) 을 얻었다 . LC-MS (M+H = 548, obsd. = 548).

<499> **실시예 60: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-[5-(2-플루오로-페닐)-4-(1H-[1,2,3]트리아졸-4-일)-피리딘-3-일]-아**

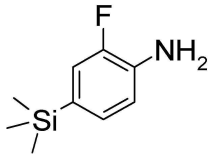
민(2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-[5-(2-fluoro-phenyl)-4-(1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-amine



<500>

<501> 수산화나트륨 (50 ㎕, 2.0 M in H_2O, 0.09 mmol) 을 (2-플루오로-4-요오도-페닐)-[5-(2-플루오로-페닐)-4-(5-트리메틸실라닐-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일)-피리딘-3-일]-아민((2-fluoro-4-iodo-phenyl)-[5-(2-fluoro-phenyl)-4-(5-trimethylsilanyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-amine) (10 mg, 0.02 mmol) 의 메탄올 (1 ㎖) 용액에 첨가하였고, 50 ℃ 에서 하루동안 교반하였다. 반응은 포화 염화암모늄으로 급냉되고, 에틸아세테이트로 희석된 후에, 엑트리럿 컬럼을 통하여 여과되었다. 컬럼은 에틸아세테이트로 세척되고, 여과물은 농축되었다. 조생성물을 헥산내에 0 내지 75 % 에틸아세테이트의 농도 구배를 가지고 용출하는 Biotage 를 통하여 정제하여 노란 고체로 원하는 생성물 (6 mg, 69 %) 을 얻었다. LC-MS (M+H = 476, obsd. = 476). ^{1}H NMR : 8.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.99 (s, 1H).

<502> 중간체 19: 2-플루오로-4-(트리메틸실릴)아닐린 (2-fluoro-4-(trimethylsilyl)aniline)

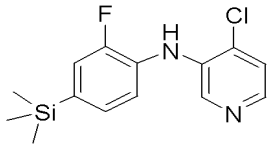


<503>

<504> -78 ℃ 에서 건조된 에테르 (20 ㎖) 의 2-플루오로-4-요오도아닐린 (2-fluoro-4-iodoaniline) (5 g, 21.1 mmol)의 교반된 용액에 부틸리튬 (2.5 M in Hexane, 25 mL) 을 질소분위기하에서 방울로 떨어뜨렸다. 혼합물은 -78 ℃ 에서 1 시간동안 교반되었다. 액상 TMSCl (13.8 ㎖, 105.5 mmol) 및 DMAP 가 혼합물에 첨가되었다. 반응은 5 시간에 걸쳐 실온(amber temperature)까지 진행되었다. 그리고나서 반응은 트리에틸아민(Et_3N)(4 ㎖) 및 메탄올 (8 ㎖) 을 천천히 첨가함으로써 급냉(quenching)되었다. 혼합물은 에테르로 희석되었고 물 및 브린으로 세척되고 Na_2SO_4 로 건조되었다. 100 ℃ 에서 진공증류(1-2 mmHg)를 통하여 순수한 생성물을 얻었다. (3.0 g, 78% yield). LC/MS [Method A: rt: 5.75 분; m/z: 184 (M+1)].

<505> 중간체 20: 4-클로로-N-[2-플루오로-4-(트리메틸실릴)페닐]피리딘-3-아민

<506> (4-chloro-N-[2-fluoro-4-(trimethylsilyl)phenyl]pyridin-3-amine)



<507>

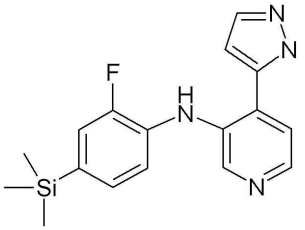
<508> 건식 톨루엔 25 ㎖ 에서 4-클로로-3-요오도피리딘(4-chloro-3-iodopyridine) (1.37 g, 5.73 mmol) 용액에 연속적으로 팔라듐아세트산($Pd(OAc)_2$) (122.5 mg, 0.55 mmol), rac-BINAP (0.34 g, 0.55 mmol), 세슘카보네이트(Cs_2CO_3) (8.9 g, 27.3 mmol)및 2-플루오로-4-(트리메틸실릴)아닐린(2-fluoro-4-(trimethylsilyl)aniline) (1 g, 5.45 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물은 질소로 두번 가스가 제거되어졌다. 이어 혼합물은 3 일간 질소하에서 130 ℃ 에서 환류되었다. 혼합물은 여과되고 여과물은 에틸아세테이트로 희석된 후에 물 및 염수로 세척되고 무수 Na_2SO_4 로 건조되었다. 유기상은 농축되고 결과 잔여물을 20 % 에틸아세테이트-헥산 (0.3% 헥산내 트리에틸아민) 의 플래시 컬럼(flash column) 으로 정제하여 원하는 생성물 (1.14 g, 70.1%) 을 얻었다. . LC/MS [Method A: rt: 6.14 분; m/z: 295 (M+1)].

<509> *스즈키 결합(Suzuki Coupling) 의 일반적인 과정:*

<510> (Ding, S.; Gray, N. S.; Wu, X.; Ding, Q.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem.*

<511> *Soc.* 2002, *124*, 1594-1596.)

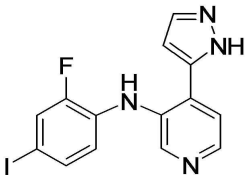
<512> 중간체 21: (2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐)-[4-(2H-피라졸-3-일)-피리딘-3-일]-아민 ((2-Fluoro-4-trimethylsilanyl-phenyl)-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-amine)

<513> 

<514> 4-클로로-N-[2-플루오로-4-(트리메틸실릴)페닐]피리딘-3-아민(4-chloro-N-[2-fluoro-4-(trimethylsilyl)phenyl]pyridin-3-amine) (70mg, 0.24 mmol), (0.95 g, 6.8 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0) Tris(dibenzylideneacetone) diPalladium (0) (21.7 mg, 0.02 mmol), 1,3-디메시틸-1H-이미다졸-3-륨 클로라이드 (1,3-dimesityl-1H-imidazol-3-ium chloride) (16.2 mg, 0.05 mmol) 및 세슘 카보네이트 (2.76 g, 8.5 mmol)를 교반기가 장착된 밀봉 튜브내에 넣었다. 밀봉튜브는 무수 디옥산 (14 mL) 를 넣기 전에 질소로 가스를 제거하였다. 혼합물은 130 ℃ 에서 하루밤동안 가열되었다. 이 후, 혼합물은 실리카 겔로 회전증발(co-rotavapped)되었고, 실리카 켈로 크로마토그래피를 수행하였다. 원하는 생성물은 순수한 형태로 얻어졌다 (63.2 mg, 63%). MS: m/z: 327 (M+1).

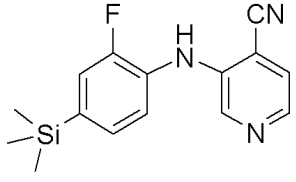
<515> *요오드화 반응 (iodination) 의 일반적인 과정*

<516> 실시예 61: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-[4-(2H-피라졸-3-일)-피리딘-3-일]-아민 (2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-amine)

<517> 

<518> DCM (0.5 ㎖) 에서 (2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐)-[4-(2H-피라졸-3-일)-피리딘-3-일]-아민(2-Fluoro-4-trimethylsilanyl-phenyl)-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-3-yl]-amine) (45 mg, 0.14 mmol) 용액에 ICl (2M, 0.21 mL, 0.41 mmol) 를 한방울씩 떨어뜨려 첨가하였다. 혼합물은 상온에서 하루동안 교반되었다. 그리고나서 혼합물은 DCM 으로 희석되고, $Na_2S_2O_3$(10%), 물, 브린으로 세척된 후, Na_2SO_4으로 건조되었다. 유기상은 농축되고 결과 잔여물에 대하여 실리카 겔에서 크로마토그래피를 수행하여 39% 의 수율로 원하는 생성물을 산출하였다. (52.4 mg). LC/MS [Method A: rt: 5.43 분; m/z: 381 (M+1)].

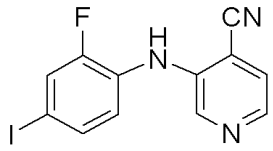
<519> 중간체 22: 3-{[2-플루오로-4-(트리메틸실릴)페닐]아미노}이소니코티노니트릴(3-{[2-fluoro-4-(trimethylsilyl)phenyl]amino}isonicotinonitrile)

<520> 

<521> 4-클로로-N-[2-플루오로-4-(트리메틸실릴)페닐]피리딘-3-아민(4-chloro-N-[2-fluoro-4-(trimethylsilyl)phenyl]pyridin-3-amine) (122 mg, 0.41 mmol), 시안화아연($Zn(CN)_2$) (49 mg, 0.41 mmol) 및 트리페닐포스핀팔라듐 ($Pd(Ph_3)_4$) (48 mg, 0.04 mmol) 을 교반기가 장착된 밀봉튜브내에 넣었다. 밀봉튜브는 무수 DMF (2 ㎖) 를 첨가하기 전에 진공 및 3번 질소로 재충전 하는 것에 의해 가스가 제거된다. 혼합물은 12 시간동안 130 ℃ 로 가열되었다. (Alterman, M; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* 2000, *65*, 7984-7989) 혼합물은 에

틸아세테이트로 희석되고 물로 세척된 후, 고체 Na_2SO_4 로 건조되었다. 유기상은 농축되었다. 결과 잔여물에 대하여 실리카 겔 크로마토그래피를 적용하여 97% 의 수율로 원하는 생성물을 산출하였다. (118 mg). LC/MS [Method B: rt: 6.71 분; m/z: 286 (M+1)].

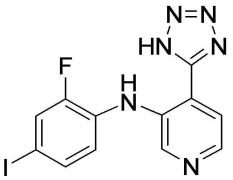
<522> **중간체 23: 3-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]이소니코니노니트릴 (3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]isonicotinonitrile)**



<523>

<524> 상기 제목의 물질은 상기 언급된 요오드화 반응의 일반적인 과정에 따라 3-{[2-플루오로-4-(트리메틸실릴)페닐]아미노} 이소니코니노니트릴 (3-{[2-fluoro-4-(trimethylsilyl)phenyl]amino} isonicotinonitrile) 으로부터 제조된다. LC/MS [Method A: rt: 5.00 분; m/z: 340 (M+1)].

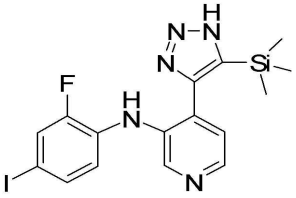
<525> **실시예 62: N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-4-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-3-아민 (N-(2-fluoro-4-iodophenyl)-4-(1H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-amine)**



<526>

<527> 3-[(2-플루오로-4-
요오도페닐)아미노]이소니코니노니트릴(3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]isonicotinonitrile) (100 mg, 0.29 mmol), 염화암모늄(ammonium chloride) (28 mg, 0.52 mmol) 및 아지드화 나트륨(sodium azide) (35 mg, 0.54 mmol) 을 교반기가 장착된 밀봉튜브에 넣었다. 밀봉튜브는 진공 및 3번 질소로 재충전 하는 것에 의해 가스가 제거되고 무수 DMF (3 ㎖) 를 첨가하였다. 혼합물은 3 일 동안 100 ℃ 로 가열되었다. 혼합물은 포화 $NaHCO_3$ 로 희석되고 에틸아세테이트로 세척되었다. 수용성상은 pH 가 1 보다 작도록 농축 염산으로 산성화되었고, 에틸아세테이트로 세척하였다. 수용성 층을 건조하여 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS [Method B: rt: 6.008 분; m/z: 383 (M+1)].

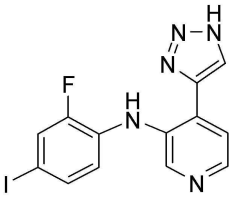
<528> **실시예 63: N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-4-[5-(트리메틸실릴)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]피리딘-3-아민 (N-(2-fluoro-4-iodophenyl)-4-[5-(trimethylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-3-amine)**



<529>

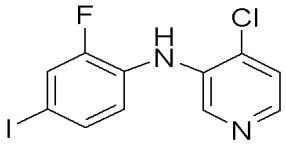
<530> 0 ℃ 에서 에테르(2 ㎖) 의 TMS 디아조메탄 (2 M, 90 ㎕, 0.18 mmol) 용액에 부틸 리튬 (2.5 M, 72 ㎕, 0.18 mmol) 을 한방울씩 떨어뜨렸다. 혼합물은 0 ℃ 에서 20 분 동안 교반되었다. 그리고나서, 3-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]이소니코니노니트릴 (3-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]isonicotinonitrile)(50 mg, 0.15 mmol) 이 용액에 첨가되었다. 반응은 상온에 도달할 때까지 가열되고, 3 일 동안 진행되었다. 혼합물은 에테르로 희석되고, 포화 암모늄 클로라이드 용액 및 물로 세척된 후, 고체 Na_2SO_4 로 건조되었다. 유기상은 농축되고, 결과 잔여물에 대하여 실리카 겔에서 크로마토그래피를 적용하여 40 % 의 수율로 원하는 생성물을 얻었다 (27 mg). LC/MS [Method A: rt: 0.40 분; m/z: 454 (M+1)].

<531> **실시예 64: N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-4-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일]피리딘-3-아민 (N-(2-fluoro-4-iodophenyl)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-amine)**

<532> 

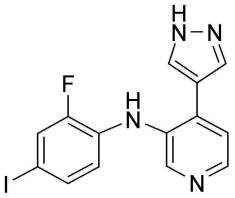
<533> 5 일간 N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-4-[5-(트리메틸실릴)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]피리딘-3-아민(N-(2-fluoro-4-iodophenyl)-4-[5-(trimethylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-3-amine) (20 mg, 0.044 mmol)을 수산화나트륨 (3.5 mg, 0.088 mmol)의 THF (0.5 mℓ) 용액에 첨가하였다. 혼합물은 메탄올로 희석되고 산성 레진(Dowex)으로 pH 7 로 중화되었다. 여과후에 여과물을 농축하여 순수한 생성물을 얻었다 (11.5 mg, 69%). LC/MS [Method A: rt: 0.40 분; m/z: 381 (M+1)].

<534> 중간체 24: 4-클로로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)피리딘-3-아민 (4-chloro-N-(2-fluoro-4-iodophenyl)pyridin-3-amine)

<535> 

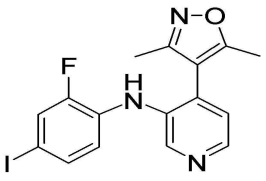
<536> 상기 제목의 물질은 상기 언급된 요오드화 반응의 일반적인 과정에 따라 4-클로로-N-[(2-플루오로-4-(트리메틸실릴)페닐] 피리딘-3-아민 (4-chloro-N-[2-fluoro-4-(trimethylsilyl)phenyl] pyridin-3-amine) 으로부터 제조되었다. LC/MS [Method B: rt: 6.28 분; m/z: 349 (M+1)].

<537> 실시예 65: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-아민 ((2-Fluoro-4-iodo-phenyl)-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-amine)

<538> 

<539> 상기 제목의 페놀 화합물은 상기 언급된 스즈키 결합 조건에 따라 4-클로로-N-[2-플루오로-4-(트리메틸실릴)페닐]피리딘-3-아민(4-chloro-N-[2-fluoro-4-(trimethylsilyl)phenyl]pyridin-3-amine)으로부터 제조된다. 그리고나서 그 결과로 생긴 트리메틸실화된 화합물에 대하여 요오드화 반응조건 (상기 기재된 일반적 과정) 을 적용하여 제목의 화합물을 산출하였다. LC/MS [Method A: rt: 4.48 분; m/z: 381(M+1)].

<540> 실시예 66: 4-(3,5-디메틸-이소옥사졸-4-일)-피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민(4-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-(2-fluoro-4-iodo-phenyl)-amine)

<541> 

<542> 상기 제목의 화합물은 상기와 동일한 과정에 의해 제조된다. LC/MS [방법 A: rt: 0.51 분; m/z: 410 (M+1)].

<543> 기능 분석 (Functional Assays)

<544> 분석 1: MEK-1 효소 분석 (LANCE-HTRF)

<545> 인간 MEK1 키나아제 활성의 저해는 균일 형광계 분석법(homogenous, fluorescence-based assay)으로 관찰하였다. 상기 분석은 MEK1에 의한 ERK1의 인산화를 탐침하기 위해 시간 상관 형광 공명 에너지 전이(time resolved fluorescence resonance energy transfer)방법을 사용한다. 구체적인 과정은 다음과 같다:

<546> 구조적으로 활성인 MEK-1EE (150 ng/well) 및 ERK-2K52A (110 ng/well) 을 흑색의 384 웰 옵티플레이트(Perkin Elmer)에서 상온에서 1.5 시간동안 억제제의 농도를 상승시키면서 배양한다. 전체 반응 부피는 50 ㎕ 였다. 억제제는 키나아제 버퍼(9 μM ATP, 50 mM Tris-HCl pH 8.0, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT and 100 uM Na_3VO_4) 내에서 DMSO 의 농도가 최종적으로 1% 가 될 때까지 연속적으로 희석되었다. 배양 마지막에 효소 반응은 50 mM Tris-HCl, 50 mM EDTA, 0.1% BSA 및 1.25 ㎍/㎖ 의 유로퓸(Europium)으로 표지된 항-포스포티로신 단일클론항체(anti-phosphotyrosine mAb)(퍼킨 엘머, Perkin Elmer) 및 5 ㎍/㎖ 의 알로피코시아닌(allophycocyanin)으로 표지된 항-GST 항체(CIS-US)의 혼합물을 포함하는 분석 버퍼(assay buffer) 50 ㎕ 를 첨가함으로써 급냉(quenching)된다. 플레이트는 30 분동안 플레이트 교반기(plate shaker)에서 혼합되고, ERK-2K52A 기질의 인산화는 균일 시간 상관 공명 (homogeneous time resolved fluorescence, HTRF)법에 의해 340nm의 여기(excitation) 및 665nm(유로퓸)/615nm(APC)의 방사 필터(emission filter)에서 VICTOR V 형광 플레이트 판독기(fluorescence plate)로 측정하였다. 인산화는 665 nM signal x 10,000 / 615 nM signal 의 비율로 표현된다. 화합물의 저해 능력을 평가하기 위해 IC50-값이 결정되었다. 결과는 하기 표 1 의 2열에 나타나고, 여기서 "+++" 는 3 μM 이하인 IC_{50} 값을 나타내고, "++"는 25 μM 이하이고 3 μM 보다 큰 IC_{50} 값을 나타내며, "+"는 25 μM 보다 큰 IC_{50} 값을 나타낸다.

<547> **분석 2: 종양 세포 증식 분석 (ATP Lite)**

<548> 생쥐 콜론 C26 (1500 cells/well), 인간 흑색종 A375 (2000 cells/well) 또는 인간 췌장 MiaPaCa-2 세포 (2000 cells/well) 를, 성장 배지(10% 소태아혈청(fetal bovine serum)을 포함하는 DMEM, C26 및 MiaPaCa-2 용 2mM 글루타민 및 10% 소태아혈청을 포함하는 RPMI, A375 용 2mM 글루타민) 를 포함한 백색, 96 웰 플레이트(코닝)에 넣었고, 37℃, 습한상태 5% CO_2 배양기에서 밤새 배양하였다. 저해제는 100% DMSO 에서 연속적으로 희석되었고, 이어서 성장 배지내 세포에 최종적으로 0.25% DMSO 에 도달할 때까지 첨가되었다. 세포는 시험 화합물의 존재하에 4 일간 배양되었고, 증식은 에이티피라이트(ATPlite) 세포 증식 키트 (ATPlite cell proliferation kit, Packard)에 의해 정량되었다. 세포 증식 분석의 결과는 하기 표 1, 3 내지 5 열에 나타나 있다. 여기서, "+++" 는 3 μM 이하인 IC_{50} 값을 나타내고, "++"는 25 μM 이하이고 3 μM 보다 큰 IC_{50} 값을 나타내며, "+"는 25 μM 보다 큰 IC_{50} 값을 나타낸다.

<549> <표 1> : MEK 효소 분석 및 종양 세포 증식 분석 결과

실시예	MEK1	C26	A375	MiaPaCa2
실시예 1	+++	++	+++	++
실시예 2	+++	+++	+++	+++
실시예 3	+++	++	+++	+++
실시예 4	+++	+++	+++	+++
실시예 5	+++	+++	+++	+++
실시예 6	+++	+++	+++	+++
실시예 7	+++	+++	+++	+++
실시예 8	+++	+++	+++	+++
실시예 9	++	+++	+++	+++
실시예 10	+++	+++	+++	+++
실시예 11	+++	+++	+++	+++
실시예 12	+++	+++	+++	+++
실시예 13	+++	+++	+++	+++
실시예 14	+++	+++	+++	+++
실시예 15	+++	+++	+++	+++
실시예 16	+++	+++	+++	+++
실시예 17	+++	+	++	++
실시예 18	+++	+++	+++	+++
실시예 19	+++	+++	+++	+++
실시예 20	+++	+++	+++	+++
실시예 21	+++	+++	+++	+++
실시예 22	+++	+++	+++	+++
실시예 23	+++	+++	+++	+++
실시예 24	+++	+++	+++	+++
실시예 25	+++	+++	+++	+++
실시예 26	+++	+++	+++	+++
실시예 27	+++	+++	+++	+++
실시예 28	+++	NT	NT	NT
실시예 29	+++	+++	+++	+++
실시예 30	+++	NT	NT	NT

<550>

실시예 31	+++	++	+++	++
실시예 32	+++	+++	+++	+++
실시예 33	+++	+++	+++	+++
실시예 34	+++	+++	+++	+++
실시예 35	+++	+++	+++	+++
실시예 36	+++	NT	NT	NT
실시예 37	+++	+++	+++	+++
실시예 38	+++	+++	+++	++
실시예 39	+++	+	+++	+
실시예 40	+++	+++	+++	+++
실시예 41	+++	+++	+++	+++
실시예 42	+++	+++	+++	+++
실시예 43	+++	+++	+++	++
실시예 44	+++	+++	+++	+++
실시예 45	+++	++	+++	++
실시예 46	+++	+++	+++	+++
실시예 47	+++	+++	+++	+++
실시예 48	+++	+++	+++	+++
실시예 49	+++	+++	+++	+++
실시예 50	+++	+++	+++	+++
실시예 51	+++	++	+++	++
실시예 52	+++	+++	+++	+++
실시예 53	+++	+++	+++	++
실시예 54	+++	+++	+++	+++
실시예 55	+++	+++	+++	+++
실시예 56	+++	+	++	++
실시예 57	+++	+++	+++	+++
실시예 58	+++	+++	+++	+++
실시예 60	+++	+++	+++	+++
실시예 61	+++	++	+++	+++
실시예 62	+++	+	+	+
실시예 63	+++	+++	+++	+++

<551>

실시예 64	+++	+++	+++	+++
실시예 65	+++	+++	+++	+++
실시예 66	+++	NT	NT	NT
실시예 67	++	NT	NT	NT
실시예 68	+++	NT	NT	NT
실시예 69	+++	NT	NT	NT
실시예 70	+	+	++	+

<552>

<553> **생체내 효능 평가 : A375 이종이식 연구에서 종양 성장 억제 (악성 흑색종 모델)**

<554> 남성 누드 마우스(nude (*nu/nu*) mice)(총 100, 체중 24-26 g)가 찰스 리버 레버러토리(Charles River Laboratories)로부터 구입되었다. 동물의 오른쪽 앞다리 피하에 100 $\mu\ell$ PBS 의 5 x 10^6 A375 세포를 주입하였다. 종양은 세포가 이식되고나서 4, 7, 11 및 14 일에 캘리퍼(calipers)로 측정하였다. 종양 길이(*l*)

및 넓이 (w)가 측정되었고 종양부피는 $1*w^2/2$ 식으로 계산되었다. 암 세포가 이식된 후 16일째에, 종양은 평균 93 mm^3 부피에 이르렀고, 이 때에 각 그룹이 동일한 평균 종양 부피를 갖도록 상기 동물들을 6 개 그룹으로 분류하였다. 현탁액으로 화합물 복용에 사용되는 용액은 물의 10% 트윈 80 (Tween 80) 이다.

<555> 치료는 암 세포 주입후 16일째의 오후에 시작되었고, 이 날을 0 일로 지정하였다. 암 부피 및 체중은 각 동물에 대하여 14 일 까지 주당 3 회 측정되었다. 14 일째에 모든 동물들을 안락사시켰고, 암을 제거하여 이의 무게를 측정하였다.

<556> 실시예 2 의 화합물은 10mg/kg 의 복용에서 종양의 감소를 나타냈고, 0.5 mg/kg 의 복용에서 의미있는 종양 성장 억제를 나타냈다.

<557> 여기에서 언급된 모든 참조문헌의 기술적 사상은 참조로 여기에 포함된다.